

**UNIVERSITATEA “BABEȘ-BOLYAI” CLUJ-NAPOCA
FACULTATEA DE PSIHOLOGIE ȘI ȘTIINȚELE EDUCAȚIEI
SECȚIA PSIHOLOGIE**

ÎNVĂȚĂMÂNT LA DISTANȚĂ

GENETICA COMPORTAMENTULUI UMAN

IMPLICAȚII ALE GENETICII UMANE ÎN PSIHOLOGIE

**CURS
- SEMESTRUL I -**

Conf. dr. Ioan DĂBALĂ

Prefață

Genetica s-a născut în zorii acestui secol și în numai câteva decenii a devenit una dintre cele mai fascinante realități ale lumii noastre. În mai puțin de trei decenii a revoluționat zone întinse ale științei, de la agricultură la medicină, și tinde să dea noi dimensiuni științelor umaniste, eticei, sociologiei și filozofiei. Descifrarea oricărui proces biologic, începând de la originea vieții și evoluția biologică, ajungând la caracteristicile morfologice, fiziologice și biochimice ale organismelor și terminând cu gândirea și comportamentul uman, nu poate fi realizată decât admitând în sistemul de elemente definitorii componenta ereditară.

În cursul acestei scurte perioade, genetica s-a ramificat în discipline independente, fiecare dintre ele centrate în jurul unei teme majore, a unui univers comun, ereditatea, toate interconectate. Conținutul geneticii s-a transformat el însuși și odată cu el cunoașterea lumii înconjurătoare. Ea acoperă acum regiuni care până ieri aparțineau imposibilului.

Mai mult decât atât, genetica intră în cotidian. Performanțele ei atât de încercate de ecouri morale și sociale, fac obiectul unor dezbateri contradictorii și pasionante: care vor fi consecințele clonării, ale predeterminării sexului, ale nenumăratelor substanțe chimice aruncate nediscriminatoriu în circulația industrială?

Genetica, vorbind de realizările ei, a încetat să mai fie apanajul unui grup de inițiați. Comunitatea a înțeles că ea aparține tuturor. A-i cuprinde înțelesul, înseamnă a înțelege drumurile lumii contemporane, a unor drumuri presărate de speranțe și de temeri.

Genetica comportamentală, disciplină tânără, ramură a geneticii care studiază relația dintre ereditate și comportament (coeficient de inteligență, tulburări psihice, tulburări de integrare socială). Cercetează serii de gemeni monoziгоți și dizigoți crescuți în condiții de mediu similare sau deosebite, frecvența tulburărilor psihice în populații exogame și endogame, concentrația familială a tulburărilor psihice și a înapoierii mentale, relația dintre anomalii cromozomiale și inteligență sau comportament. Toate cercetările au demonstrat că dezvoltarea psihică implică, în mod normal participarea eredității și a mediului. Numeroase forme de înapoiere mentală sunt condiționate genetic. În condiții experimentale la animale, prin încrucișări selective și prin compararea liniilor consangvine și a descendenților rezultați din încrucișarea acestor linii, se studiază rolul eredității în geneza agresivității, a preferinței pentru alcool, a comportamentului sexual.

Genetica comportamentului a devenit în ultima vreme obiectul unui interes mai larg decât acela strict al specialiștilor. Cauza acestei curiozități, aparent spontană, nu trebuie căutată însă în arbitrar și conjunctură. Nu este vorba de o modă trecătoare. Interesul este generat de însuși obiectul de studiu al geneticii comportamentale, devenirea psihică a omului și nu este, deci, alimentat de o “curiozitate” oarecare. Nu de azi, ci din totdeauna omul a căutat să afle care sunt sursele capacităților sale psihice și în ce fel se edifică. Filozofii au dedicat o atenție specială capacității de cunoaștere încă din vechime. Dar este ușor de presupus că nu numai ei, ci oricine și-a dorit să știe căror fenomene datorează el posibilitatea de a străbate cu mintea cele mai îndepărtate tărâmurii ale cosmosului și să pătrundă cele mai întunecate și mai încurcate umbre ale necunoscutului. Marele nostru critic literar G. Călinescu observa, deloc paradoxal, că în felul său, țăranul român își pune aceleași probleme existențiale și gnoseologice cărora li s-a dedicat un filozof atât de pătrunzător precum Kant.

Lucrarea, scrisă mai ales pentru uzul studenților de la Facultatea de Psihologie, Psihopedagogie, Sociologie, Medicină și Biologie, ar trebui, cel puțin așa sperăm, să fie accesibilă în cea mai mare parte a ei “marelui public cultivat”.

Cluj-Napoca

Autorul

LEGILE MENDELIENE ALE EREDITĂȚII

Transmiterea caracterelor ereditare de la părinți la copii a fost remarcată din cele mai vechi timpuri, dar explicațiile date similitudinii familiale și încercările de a stabili legile eredității au cunoscut numeroase eșecuri. Ele erau generate de ipoteza greșită a “amestecării caracterelor ereditare” după care, descendenții prezintă un amestec al caracterelor parentale pierzânduși identitatea și nu se vor mai regăsi ca atare în generațiile următoare.

Pe baza unor cercetări experimentale, de mare finețe și precizie, Gr. Mendel a demonstrat (1865) că la urmași nu se produce nici un amestec al caracterelor parentale; unele nu se exprimă în prima generație filială dar pot apărea neschimbate ulterior.

Gregor Mendel (1822-1884) a studiat științele naturii la Viena, fiind apoi profesor de științele naturii și matematici la liceul din Brno—Cehia. Totodată a fost călugăr augustin la mănăstirea din Brno, în curtea căreia a realizat celebrele sale experiențe de hibridare la mazăre. Mazărea s-a dovedit a fi un obiect ideal de studiu al eredității deoarece se reproduce prin autopolenizare, este autogamă, ceea ce face ca, în absența mutațiilor, să-și păstreze constantă structura genetică, puritatea și constanța caracterelor de-a lungul generațiilor. De asemenea, la mazăre se poate realiza și polenizarea artificială a florilor castrate prin detașarea staminelor, polenul fiind prelevat cu o pensulă de la o altă floare de mazăre. Dacă polenizarea artificială a florilor se realizează cu polen de la o plantă care aparține altui soi, se efectuează o **hibridare**. Prin hibridare se înțelege orice încrucișare dintre două organisme care se deosebesc printr-una (monohibridare), două (dihibridare) sau mai multe perechi de caractere (polihibridare). Rezultatul unei hibridări este **hibridul**, acesta având o constituție genetică impură sau heterozigotă, la care au contribuit cei doi genitori diferiți din punct de vedere al structurii genetice și a aspectului exterior.

Înainte de Mendel, cea mai mare parte a cercetării asupra transmiterii ereditare era dominată de încrucișarea plantelor aparținând diferitelor specii. Descendenții acestor încrucișări erau în mod obișnuit sterili, ceea ce însemna că generațiile următoare nu se puteau studia.

Mendel a încrucișat diferite varietăți de mazăre, începând să lucreze cu 34 de soiuri de mazăre, pe care, timp de doi ani, le-a cultivat spre a verifica dacă însușirile lor se mențin constante. Dintre acestea, Mendel a ales 22 de soiuri ce se dovediseră a avea caractere distincte și constante. El a studiat șapte trăsături calitative a plantelor de mazăre la care a constatat existența de caractere perechi, contrastante, care ulterior s-au numit caractere alelomorfe: plante

înalte/pitice, bob neted/zbârcit, bob galben/verde, flori axilare/terminale, cotiledoane galbene/verzi, păstăi verzi/galbene, flori purpurii/albe. Toate varietățile erau linii pure, adică plante ce prezintă caractere constante în descendență când se încrucișează cu plante de același tip.

1.1. Prima lege a eredității formulată de Mendel

În cadrul unei experiențe, Mendel a încrucișat linii pure de plante care produceau bob neted cu plante ce formau boabe zbârcite obținând în prima generație hibridă, desemnată F_1 de plante hibride, la care s-a manifestat doar caracterul de bob neted. Mendel l-a denumit caracter **dominant**, iar pe cel de bob zbârcit, care nu a apărut la plantele din F_1 , l-a numit caracter **recesiv** (ceea ce infirma teoria tradițională din vremea lui, a amestecului caracterelor ereditare la descendenți).

Pentru a obține cea de a doua generație – F_2 , Mendel a lăsat plantele hibride din F_1 să se autopolenizeze, mazărea fiind autogamă. Din 7234 semințe obținute în generația F_2 , 5474 aveau boabe netede iar 1850 boabe zbârcite. Adică, $\frac{3}{4}$ dintre descendenți aveau boabe netede și $\frac{1}{4}$ boabe zbârcite. Apariția în F_2 , din plantele hibride a generației F_1 cu bob neted, atât boabe netede, cât și boabe zbârcite s-a numit **segregare** sau disjuncție. Analiza altor experiențe de monohibridare a relevat apariția unui raport similar de segregare, 3:1; soi cu flori roșii x soi cu flori albe – 705:224 (3,01:0,99); soi cu port înalt x soi cu port pitic – 2,96: 1,04 etc. Generalizând, raportul de segregare în F_2 este de 3 dominant la 1 recesiv, adică, în fiecare din cele 7 cazuri, una din cele două forme a fiecărei trăsături a dominat complet pe cealaltă în prima generație (de exemplu caracterul neted domina pe cel zbârcit, tulpina înaltă pe cea scurtă); dar în generația a doua aproximativ $\frac{1}{4}$ din descendenți au avut forma recesivă.

Din cele rezultate Mendel a făcut un număr de deducții pe care le redăm mai jos formulate în limbajul contemporan:

1. Anumite trăsături, cum ar fi forma semințelor, sunt controlate de un singur determinant ereditar: o genă. Chiar dacă o plantă de mazăre are mii de gene diferite care conlucrează să dea naștere unui astfel de organism complicat, anumite proprietăți deosebite pot fiecare în parte să fie sub controlul primar a unei singure gene.

2. Genele pot exista în forme alternative, numite **alele** (din greacă, însemnând “forme alternative”) care, acum, știm că diferă total în structura ADN-ului lor, ceea ce constituie baza ereditară a diversității biologice. O alelă a unei gene este o variantă a secvenței ADN a acestei gene. De pildă, sunt două alele a genei care controlează forma semințelor la mazăre: una, **S** (desemnată cu majusculă pentru că este dominantă, scrisă cu literă cursivă ca toate simbolurile

pentru gene și alele), dă naștere la forma netedă, în timp ce cealaltă **s** (desemnată cu litere minuscule pentru că reprezintă caracterul recesiv), determină forma zbârcită. Alte gene pot avea, mai mult de două alele, făcând posibilă o diversitate și mai mare de forme în cadrul trăsăturii pe care o guvernează.

3. Fiecare individ are două copii a fiecărei gene (o pereche de gene), câte una de la fiecare părinte pentru un caracter elementar. Cele două gene ocupă aceeași poziție în cromozom, același **locus**. Astfel, în cei doi cromozomi omologi, unul matern și unul patern, pe același locus se găsesc gene care controlează același caracter.

Genele situate pe același locus au fost numite **alele**, gene omoloage, iar în sens larg, alelele sunt forme alternative ale unei gene date. Pe un locus se pot găsi, într-o populație mai multe alele, uneori zeci, ca rezultat al mutațiilor succesive ale unei gene inițiale. Când cele două gene de pe cei doi cromozomi omologi sunt identice (**SS, ss**), individul este **homozigot** pentru gena dată. Când alelele sunt diferite (**Ss**), individul este **heterozigot**.

O genă se poate manifesta fenotipic în formă heterozigotă și/sau homozigotă. Gena care se exprimă fenotipic și în stare heterozigotă și în stare homozigotă (**Ss, SS**) se numește **dominantă**. Gena care se manifestă numai în formă homozigotă se numește **recesivă (ss)**. Putem spune la fel de bine că alela **S** este dominantă față de alela **s**.

Structura genetică a unui locus (**SS, Ss** sau **ss**) a fost numită **genotip**. În alt sens, genotipul reprezintă totalitatea materialului genetic al unei celule sau organism.

Caracteristicile observabile controlate de o genă constituie **fenotipul**: fenotipul genotipurilor **SS** sau **Ss** este forma netedă a semințelor, iar fenotipul genotipului **ss** este forma zbârcită a semințelor.

Fenotipul este expresia, manifestarea unei anumite structuri genetice în condiții particulare de mediu, manifestare care apare în urma interacțiunii genotip-mediu. Problema fundamentală a eredității în științele comportamentului este gradul în care diferențele în genotip explică diferențele ce apar în fenotip, diferențe observate printre indivizi.

4. La formarea gameților (a celulelor sexuale), în timpul diviziunii meiotice, alelele fiecărei perechi de gene (de exemplu **Ss**) se separă (sau segregă) în gameți diferiți astfel că jumătate din celulele sexuale poartă o alelă a perechii de gene (**S**), iar cealaltă jumătate a celulelor sexuale prezintă cealaltă alelă a perechii considerate (**s**). Această ipoteză a lui Mendel s-a dovedit a fi exactă atunci când, mai târziu, s-a studiat comportamentul cromozomilor în meioză, suportul fizic-citologic al factorilor ereditari.

În procesul de fecundație are loc unirea pe bază de hazard sau de probabilitate a gameților de sex opus, ceea ce înseamnă că un gamet de un anumit sex are șanse egale de a se

uni cu oricare dintre gameții de sex opus (dar, în momentul unirii sale cu un gamet de sex opus este anulată orice posibilitate de a se uni cu un alt gamet de sex opus).

Considerând aceste premize, iată cum se poate reda schema monohibridării la mazăre, dintre soiul de mazăre cu boabe netede (SS) și cel zbârcit (ss) (fig. 1.1.).

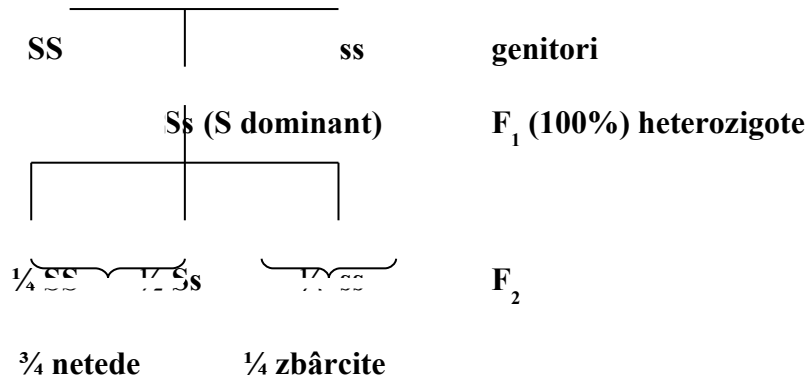


Fig. 1.1. Schema experienței de monohibridare

Segregarea în F₂ în raport de 3/4 S: 1/4 s este, așadar, consecința, pe de o parte, a segregării factorilor ereditari la formarea gameților în meioză, iar pe de altă parte, a unirii gameților de sex opus pe bază de hazard (probabilistic) în procesul de fecundație.

Din aceasta din urmă deducție, care-și asumă pe toate celelalte, și care în general este numită prima lege a lui Mendel, **legea segregării** după care, caracterele recesive care sunt mascate la hibridii din F₁, rezultați din încrucișarea a două linii pure, reapar în F₂ într-o proporție specifică de 3 dominant la 1 recesiv datorită segregării. Ceea ce înseamnă în termeni umani că, din cele două alele a unei perechi de gene ale părinților, avem o șansă egală să moștenim câte una dintre ele de la fiecare părinte.

În unele lucrări de genetică, “principiul uniformității hibridilor din prima generație” și “principiul segregării”, principii ale eredității stabilite de Mendel sunt redată sub denumirea de legea purității gameților, conform căreia gameții conțin doar un singur factor ereditar (câte o alelă) din perechile de gene ale organismului considerat.

Comparând comportamentul cromozomilor în meioză și comportamentul factorilor ereditari mendelieni (genă, termen introdus de Johanssen în 1909 ca sinonim pentru factorii ereditari) se constată existența unui paralelism clar: cromozomii există sub formă de perechi, factorii ereditari se află sub formă de pereche. Cromozomii pereche sunt cromozomi omologi ce provin unul de la mamă, celălalt, de la tată. Tot astfel, factorii ereditari din orice pereche considerată, provin unul de la genitorul matern, celălalt, de la genitorul patern. Factorii ereditari, genele se află sub formă de alele (pereche) sau “forme alternative a genelor”.

Plantele au într-adevăr gene diferite, cum ar fi “gene pentru culoarea florilor”, “gene pentru forma semințelor”, etc. Fiecare dintre aceste gene codifică o proteină complet diferită care controlează o anumită proprietate. În contrast cu această aserțiune, ceea ce explică culorile diferite a florilor lui Mendel sunt variații în “gena pentru culoarea florii”, adică a alelelor, astfel că o varietate a acestei gene (alela **P**) codifică o proteină care este puțin diferită de cea codificată de o altă varietate (alela **p**). Diferențele umane moștenite sunt în mod asemănător produse prin **formele alternative** a genelor, adică alelele.

Formulând într-un alt fel, ceea ce deosebește două persoane nu sunt gene diferite, pentru că toate ființele umane au aceleași gene. În schimb ceea ce ne distinge din punct de vedere genetic este faptul că fiecare dintre noi am moștenit o mulțime de **alele diferite**. Astfel, diferența dintre cuvântul “genă” și cuvântul “alelă” este hotărâtor.

Ereditatea monogenică sau a trăsăturilor mendeliene, poate explica două tulburări genetice foarte diferite, una cu un model de transmitere dominant (boala Huntington) iar cealaltă recesiv (fenilcetonuria).

1.2. Boala Huntington

Boala sau coreea Huntington (HD) debutează cu modificări de personalitate, slăbirea memoriei și mișcării involuntare și neregulate (dansul Sf. Vitus). În mod caracteristic afectează persoanele la o vârstă mijlocie și după 15-20 de ani, duce la pierderea completă a controlului motor și a funcției intelectuale prin distrugerea celulelor nervoase din regiunile creierului implicate în controlul mișcării și a proceselor de gândire. Nu s-a găsit până în prezent un remediu să oprească sau să întârzie acest declin inexorabil. Această boală l-a răpus pe faimosul cântăreț folk Woody Guthrie din perioada depresiunii economice. Deși afectează 1 din 20.000 de indivizi, un sfert de milion de oameni din toată lumea până la urmă vor manifesta boala Huntington.

Indivizii profund tulburați au un părinte care a suferit de această boală, și aproximativ jumătate din copiii unui părinte afectat dezvoltă boala (fig. 1.2.).

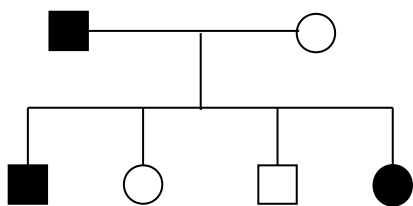


Fig.1.2. Pedigree-ul bolii Huntington. Indivizii HD au un părinte cu HD. Aproximativ 50% din descendenții unui părinte HD vor fi afectați (simbolurile roșii).

Figura 1.3. arată cum legea lui Mendel explică moștenirea bolii Huntington. HD este cauzată de o alelă dominantă. Indivizii afectați au o alelă dominantă (**H**) și una recesivă (**h**). Este foarte rar ca un individ HD să aibă două alele **H**, o stare în care ambii lui părinți ar trebui să aibă HD. Indivizii neafecți au două alele normale.

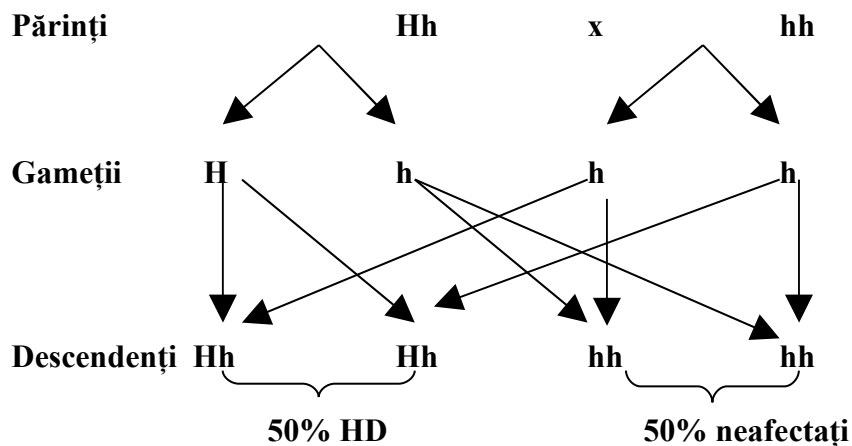


Fig. 1.3. Boala Huntington se datorează unei singure gene cu o alelă dominantă pentru HD. **H** reprezintă alela dominantă a HD iar **h** este alela normală recesivă. Gameții sunt celulele sexuale (ovule și spermatozoizi) și fiecare poartă doar o alelă. Riscul HD la descendenți este de 50%.

Așa cum rezultă din fig. 1.3., părintele cu HD a cărui genotip este **Hh** produce gameți (ovule sau spermatozoizi) atât cu alela **H** cât și cu alela **h**. Gameții părintelui neafectat (**hh**) toți au o alelă **h**. Cele patru combinații posibile ale acestor gameți de la mamă și de la tată sunt redate în partea de jos a figurii și reprezintă genotipurile descendenților. Copiii vor moșteni întotdeauna alela normală **h** de la părintele neafectat, dar ei au un risc de 50% de a moșteni alela **H** de la părintele HD. Acest model de transmitere ereditară explică de ce indivizii HD au întotdeauna un părinte cu HD și de ce 50% din descendenții unui părinte HD dezvoltă boala.

Dece această stare letală persistă în populație? Dacă HD s-ar declanșa timpuriu în viață, indivizii HD n-ar trăi până la vârsta reproducerii. Într-o generație, boala Huntington n-ar mai exista pentru că orice individ cu HD n-ar supraviețui o perioadă suficient de lungă ca să aibă descendenți. Alela dominantă pentru HD este menținută de la o generație la alta pentru că efectul ei letal este exprimat doar după anii reproducerii.

O trăsătură deosebită de traumatizantă a HD este că descendenții părinților cu HD știu că au un risc de 50% de a dezvolta boala și de a transmite gena HD. În 1983, markerii ADN au demonstrat că gena pentru HD este localizată pe un anumit cromozom. Așa cum se va vedea într-un alt capitol, materialul genetic este de natură chimică, fiind alcătuit dintr-o multitudine de nucleotide dispuse linear. Molecula de bază este ADN. Funcția unei gene este determinată de

secvența (succesiunea lineară) nucleotidelor din ADN. Anumite secvențe specifice a ADN pot fi detectate prin metode analitice speciale, și aceste secvențe pot servi ca “markeri” în analizele genetice. Folosind aceste metode, în 1993 cercetătorii au găsit gena HD pe cromozomul 4 (în 4 p 16). Gena are lungimea de 210 Kb (kilobază = o mie de nucleotide) și codifică proteina numită huntingtina a cărei funcție este necunoscută. Defectul molecular constă în amplificarea codonului **CAG** din primul axon ce codifică acidul glutamic. La persoanele sănătoase, gena conține 11-34 secvențe ale codonului **CAG** iar la bolnavii cu coreea Huntington acest codon se repetă de 42-100 ori. Acum este posibil să se determine cu certitudine dacă o persoană are gena HD, la fel și diagnosticul prenatal, prin analiza ADN-ului.

Transmiterea dominantă autozomală prezintă următoarele particularități:

- un caracter normal sau patologic este dominant atunci când se manifestă fenotipic la heterozigoți. Aceștia posedă atât gena normală (**a**) cât și alela mutantă (**A**). Fiecare persoană afectată autozomal dominant are, de obicei, un părinte afectat.

- mutația poate fi transmisă de oricare dintre părinți. Nu are importanță, de pildă, dacă tatăl este **Aa** și mama **aa** sau invers; riscul recurenței oscilează între 50 și 100%;

- ambele sexe sunt la fel de frecvent afectate;

- moștenirea genei anormale se face de la un singur părinte. Această particularitate a transmiterii dominante este net deosebită de transmiterea recesivă;

- examinarea pedigree-lor relevă un model de transmitere verticală: copiii afectați au un părinte afectat realizându-se o continuitate în succesiunea de generații. Această continuitate nu este un criteriu absolut. Uneori gena anormală este prezentă (**Aa**) dar nu se exprimă fenotipic datorită unor condiții particulare (genetice sau de mediu) specifice persoanei, ea se va transmite însă la urmași, care pot fi afectați, întrucât la aceștia gena se manifestă. Deși se realizează un salt peste o generație este totuși o transmitere dominantă însă neregulată, deoarece gena are o penetranță redusă (incompletă).

- interpretarea arborilor genealogici este adesea complicată datorită variațiilor în expresivitatea genei mutante cum ar fi non-penetrația, a acțiunii modificatoare a altor gene din genom, a amprentei genomice, precum și a factorilor de mediu.

Exemple de afecțiuni cu transmitere dominantă sunt: ectrodactilia, polidactilia, sindactilia, brahidactilia, prognatismul, acondroplazia, sindromul Marfan, osteogeneza imperfectă, etc. Din cele aproximativ 6000 de boli monogenice cunoscute până în prezent aproximativ 3800 sunt autozomal dominante.

1.3. Fenilcetonuria

Legea lui Mendel explică de asemenea moștenirea fenilcetonuriei (PKU). Spre deosebire de HD, PKU este cauzată de o alelă recesivă. Ca descendenții să fie afectați, ei trebuie să moștenească două copii ale alelei recesive. Descendenții cu o singură copie a alelei sunt neafecțați de tulburare, dar ei sunt **purtători**, pentru că ei poartă alela și o pot transmite copiilor lor. Figura 4 ilustrează moștenirea PKU de la doi părinți neafecțați dar purtători. Fiecare părinte are o alelă pentru PKU și una normală. Copiii au un risc de 50% de a moșteni alela PKU de la un părinte și 50% de la celălalt părinte. Riscul de a se întâmpla ambele evenimente este de 25%.

Acest model de moștenire explică de ce părinți neafecțați au copii cu PKU și riscul PKU la descendenți este de 25% când ambii părinți sunt purtători. Pentru PKU și alte tulburări recesive, identificarea genelor face posibilă stabilirea dacă părinții potențiali sunt purtători și dacă o anumită sarcină implică un fetus afectat. De fapt, toți noii născuți în cele mai multe țări sunt examinați pentru eventualul nivel crescut al fenilalaninei, pentru că un diagnostic timpuriu poate preveni retardarea mentală printr-o dietă scăzută în acest aminoacid. Retardarea mentală se datorează demielinizării terminațiilor axonice.

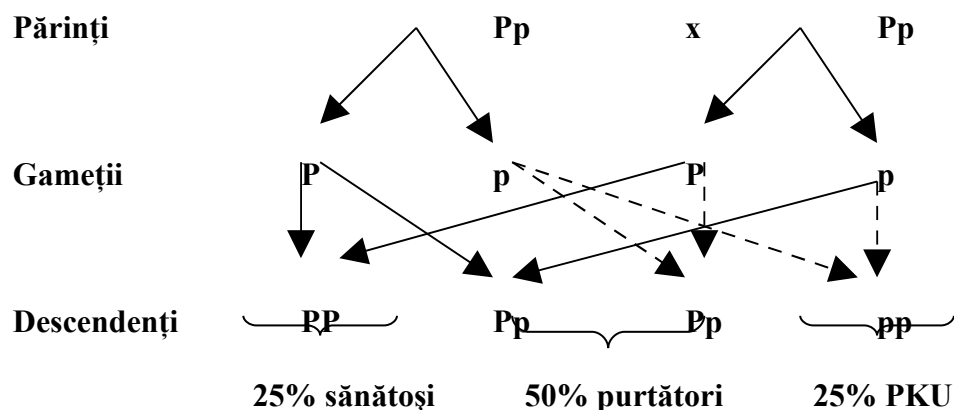


Fig.1.4. PKU este moștenită ca o singură genă. Alela care cauzează PKU este recesivă. **P** reprezintă alela normală dominantă, iar **p** este alela recesivă pentru PKU. Părinții sunt purtători iar riscul descendenților de a fi afectați este de 25%.

Figura 1.4. arată de asemenea că 50% dintre copii născuți din părinți purtători sunt probabil și ei purtători iar 25% vor moșteni alela normală de la cei doi părinți. Dacă se înțelege cum se moștenește o trăsătură recesivă cum ar fi PKU atunci se poate calcula riscul pentru această tulburare la descendenți dacă unul dintre părinți are PKU iar celălalt este purtător. Riscul este de 50%.

Trăsăturile recesive cum este PKU se manifestă mai des la descendenții a căror părinți sunt înrudiți genetic. Cu toate că PKU este o boală rară (1 la 10.000), aproximativ 1 la 50 de indivizi sunt purtătorii unei alele ale PKU. Dacă un individ este “purtător” al PKU, șansa de a se căsători cu o persoană care este de asemenea “purtătoare” este de 2%. Dacă acest individ se căsătorește cu cineva înrudit genetic, alela PKU trebuie să-i în familia persoanei de mai sus, astfel că riscul este mult mai mare decât 2% ca soția lui să fie de asemenea purtătoare a alelei PKU.

Este foarte probabil ca noi toți să fim purtătorii a cel puțin unei gene recesive dăunătoare de un anumit tip. Cu toate acestea riscul ca soțiile noastre să fie de asemenea purtătoare pentru aceeași tulburare este mic în afară de cazul când am fi înrudiți genetic. În contrast cu aceasta, aproximativ jumătate din copiii născuți din relații incestuoase dintre tată și fiică prezintă grave anormalități genetice cuprinzând adesea moartea în copilărie sau retardare mentală. Acest model de moștenire explică de ce cele mai grave tulburări sunt cele recesive; alelele recesive se transmit de către purtători care nu manifestă tulburarea. În acest fel, alelele recesive scapă identificării.

Trebuie de menționat că sunt și excepții legate chiar de moștenirea unei tulburări cauzate de o singură genă cum este PKU. O nouă mutație a PKU, de exemplu, poate ieși la iveală în indivizi fără antecedente familiale. De fapt, anumite tulburări monogenice sunt în mare măsură cauzate de mutații. În plus, vârsta declanșării poate varia pentru tulburările cauzate de o singură genă, cum este cazul în HD. Gradul de expresivitate a tulburării de asemenea poate diferi.

IQ la fenilcetonurici este de aproximativ 30 dar la copiii cărora li s-a administrat o dietă săracă în fenilalanină (carne albă), imediat după naștere, au avut o inteligență normală, cu un IQ situat între 80-90. Recent, s-a constatat că heterozigoții au un IQ mai scăzut decât cei normali, având o capacitate mai scăzută de a transforma fenilalanina în tirozină.

Transmiterea recesivă autozomală prezintă mai multe particularități:

- o mutație recesivă se manifestă fenotipic doar în formă homozigotă (**a/a**), întrucât în starea heterozigotă (**A/a**) efectul genei recesive este “mascat” de efectul dominant al alelei sale normale. De aceea, în mod obișnuit, homozigoții provin din părinți clinic normali și, evident, heterozigoții primind câte o genă mutantă de la fiecare din părinți. Astfel, în cazul afecțiunii lor recesive, spre deosebire de cele dominante, **moștenirea se face prin ambii părinți**.

- dacă **A** reprezintă simbolul alelei normale și **a** este simbolul mutației recesive, atunci 25% dintre descendenții părinților heterozigoți sunt homozigoți normali (**A/A**), 50% sunt

heterozigoți (A/a) și 25% homozigoți anormali. Raportul este de 1:2:1. Cu alte cuvinte, orice cuplu heterozigot are un risc de $\frac{1}{4}$ de a avea un copil homozigot pentru o mutație specifică.

- raportul 3:1 are o valoare mai curând teoretică. Riscul unui cuplu de indivizi normali dar heterozigoți de a avea un copil afectat (a/a) este de $\frac{1}{4}$ la fiecare sarcină.

- bolile autozomal recesive se transmit discontinuu, pe “orizontală”, prin aceea că indivizii afectați tind să fie limitați la o singură generație (frați-surori) fără ca afecțiunea să fie reprezentată în generația precedentă sau succesoare.

- căsătoriile consangvine sub raport strict genetic, au drept rezultat o creștere a homozigoției, fiind direct proporțională cu gradul de rudenie. Numeroase boli ereditare, condiționate de mutații recesive rare, se întâlnesc mult mai frecvent printre copiii rezultați din uniuni consangvine decât printre cei rezultați din părinți neînruțiți. Bolile autozomal recesive sunt mai rare și mult mai grave decât cele autozomal dominante. Se cunosc aproximativ 1700 boli autozomal recesive, iar în circa 15% a fost identificat defectul biochimic, deficiențe de proteine. Frecvența unor boli autozomal recesive este asociată cu anumite grupuri etnice:

- β -talasemia este mai frecventă printre mediteranieni (în Italia frecvența purtătorilor este de 10%), negri, indieni, chinezi în raport cu alte populații;

- siclemia este frecventă la negri africani, la mediteranieni, la indieni;

- boala Tay-Sachs, boala Gaucher, sindromul Bloom, dizautonomia sunt mai frecvente la evreii Ashkenazi;

- sindromul adrenogenital este mai frecvent la eschimoși;

- fibroza chistică a pancreasului este mai frecventă la caucazieni.

1.4. A doua lege a eredității formulată de Mendel

După experimentul lui inițial cu o singură trăsătură, Mendel și-a propus să urmărească modul cum are loc transmiterea simultană a două trăsături, formarea semințelor și culoarea lor. El a încrucișat un soi de mazăre cu bob neted și de culoare galbenă (caractere dominante) cu un soi de mazăre cu bob zbârcit și de culoare verde. În F_1 a rezultat o populație de plante hibride, dublu-heterozigote, fenotipic exprimându-se doar caracterele dominante neted-galben, rezultat prevăzut de astfel, din experiențele lui anterioare. Esența experimentului era să afle ce se întâmplă în următoarea generație, când, prin autopolenizarea plantelor dublu-heterozigote din F_1 obține generația F_2 . Segregarea în F_2 prezintă un caracter mai complex, pe lângă plante asemănătoare genotipurilor, cu bob neted și de culoare galbenă respectiv bob zbârcit și verde apar și două categorii de plante care prezintă noi combinații de caractere: bob neted și verde, respectiv bob zbârcit și galben în proporție de 9/16 plante cu bob neted și galben; 3/16 plante cu

bob neted și verde; 3/16 plante cu bob zbârcit și galben și 1/16 plante cu bob zbârcit și verde. Din aceste rezultate Mendel a tras concluzia că gena pentru forma seminței se comportă independent de cea a genei pentru culoare, adică cele două alele pentru forma seminței se pot combina liber cu cele două alele pentru culoarea seminței. Pe baza analizei raportului de segregare din F_2 , în cadrul experienței de hibridare, ca și pe baza abordării statistice, Mendel a enunțat cea de a doua lege a eredității, numită **legea segregării independente a perechilor de factori ereditari**.

Mai important pentru noi privind legea a II-a a lui Mendel sunt excepțiile sale. Acum se știe că genele nu plutesc peste tot în celulele reproducătoare sau în celulele somatice. Ele sunt situate pe cromozomi, în poziții numite **loci** (singular, **locus**, din latină însemnând “poziție”). Ovulele conțin câte un cromozom din fiecare pereche a setului de cromozomi materni iar spermatozoizii conțin și ei doar câte unul din perechile setului patern. Un ovul fecundat de către un spermatozoid are în întregime complementul cromozomial, care, la oameni, este de 23 perechi de cromozomi.

Când Mendel a studiat moștenirea a două trăsături (**A** și **B**) el a încrucișat plante, **linii pure** care au manifestat caractere dominante atât pentru **A** cât și pentru **B**, cu părinți care manifestau forme recesive pentru **A** și **B**. În generația a doua (F_2) a constatat existența a patru tipuri posibile de descendenți: dominant pentru **A** și **B**, dominant pentru **A** și recesiv pentru **B**, recesiv pentru **A** și dominant pentru **B** și recesiv pentru **A** și **B**. Frecvențele celor patru tipuri de descendenți (9:3:3:1) este consecința manifestării concomitente a două perechi de factori ereditari care prezintă o segregare, o transmitere independentă una față de cealaltă (**A** față de **B**).

Disjuncția independentă a perechilor de factori ereditari **Aa** și **Bb** poate avea loc deoarece perechea **Aa** și perechea **Bb** sunt plasate pe perechi diferite de cromozomi. Cu toate acestea, legea lui Mendel este încălcată, atunci când genele pentru două trăsături sunt apropiate și situate pe același cromozom. Dacă Mendel ar fi studiat transmiterea ereditară a două trăsături cuplate, rezultatele l-ar fi surprins, pentru că cele două trăsături nu s-ar fi moștenit în mod independent. Figura 1.5. ilustrează ce s-ar fi întâmplat dacă genele pentru trăsăturile **A** și **B** ar fi fost foarte apropiate pe același cromozom. În loc să găsească toate cele patru tipuri de descendenți, Mendel ar fi găsit doar două tipuri: dominant pentru **A** și **B** și recesiv atât pentru **A** cât și pentru **B**. Această violare a celei de a II-a lege a lui Mendel este importantă pentru că dă posibilitatea ca genele să fie cartate pe cromozomi, adică localizate pe cromozomi, stabilindu-se ordinea lor pe cromozomi. Dacă moștenirea unei anumite perechi de gene încalcă legea a II-a mendeleiană înseamnă că ele au tendința să se transmită împreună și astfel se află pe același

cromozom. Acest fenomen se numește **linkage**. Cu toate acestea, de fapt, nu este suficient ca cele două gene linkate să fie situate pe același cromozom, ele trebuie de asemenea să se afle foarte apropiate una de cealaltă pe cromozom.

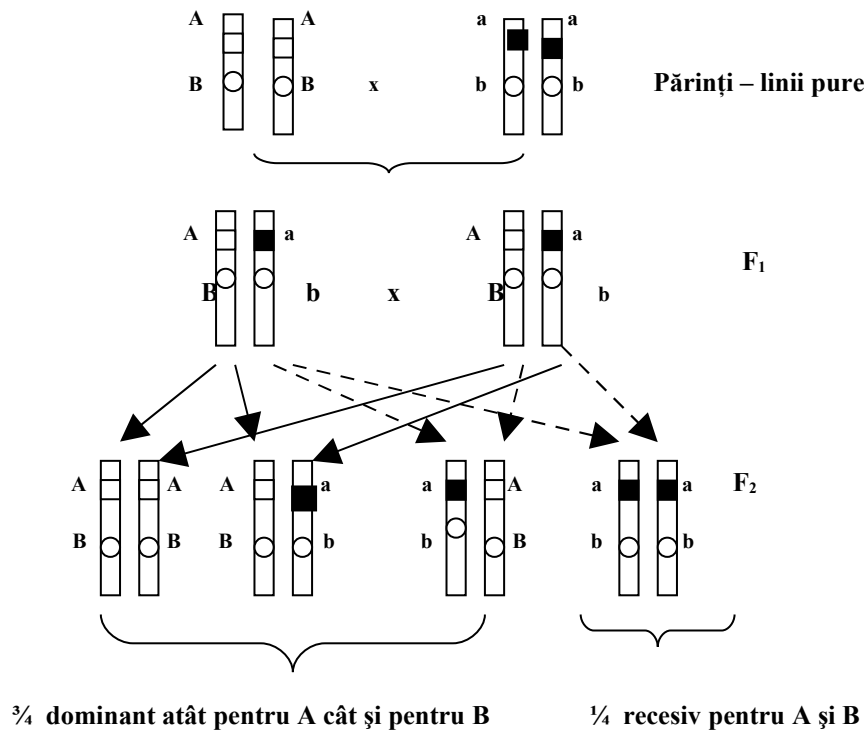


Fig. 1.5. O excepție de la legea a II-a a lui Mendel are loc când două gene sunt strâns linkate pe același cromozom. Alelele **A** și **B** sunt dominante iar alelele **a** și **b** sunt recesive.

Genele de pe același cromozom care ocupă loci îndepărtați se vor recombină printr-un proces numit **crossing over**. Recombinarea prin crossing over are loc în profaza meiozei primare în ovare și testicule, rezultând gameții sau celulele reproducătoare care posedă un singur set de cromozomi.

Crossing over-ul începe după ce cromozomii s-au replicat. Apoi, are loc atracția dintre cromozomii omologi – formându-se perechi cu origine dublă, maternă și paternă și care fac sinapsă “genă la genă” de-a lungul cromatidelor nesurori. În figura 1.6.a este prezentată o variantă simplificată a evenimentelor ce au loc în profaza meiozei, unde se consideră căte o copie, o cromatidă a cromozomului 1 uman derivate de la mamă și de la tată, în mod arbitrar divizate în 10 segmente care se aliniază.

În etapa următoare, cromatidele **M** și **T** se rup în același punct, de exemplu, între **b** și **c**. Apoi, are loc un schimb mutual de fragmente cromatidice bazale între cromatidele cromozomilor omologi, rezultând noi combinații de gene (fig. 1.6. b).

Cromozomul 1 de la mamă

Ma	Mb	Mc	Md	Me	Mf	Mg	Mh	Mi	Mj
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Ta	Tb	Tc	Td	Te	Tf	Tg	Th	Ti	Tj
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Fig. 1.6.a. Reprezentarea schematică a recombinării prin crossing over a cromatidelor “nesurori” de la cromosomul 1.

Ma	Mb	Tc	Td	Te	Tf	Tg	Th	Ti	Tj
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Ta	Tb	Mc	Md	Me	Mf	Mg	Mh	Mi	Mj
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

Fig. 1.6. b. Două variante ale cromozomului 1 după crossing over. Fiecare dintre acestea vor fi distribuite în diferite celule sexuale.

Rezultatul acestui proces este că versiunile cromozomului 1 care sunt transferate unui anumit spermatozoid sau unei anumite ovule au în parte, o proveniență paternă și una maternă. Deoarece locul unde se rup cromatidele este întâmplător, contribuția de la tată și cea de la mamă este diferită de la gamet la gamet, mărin­d potențialul diversității la descendenți. Având în vedere că toate perechile de cromozomi schimbă fragmente cromatidice maternale și paternale, potențialul diversității devine enorm. Fiecare pereche de cromozomi suferă, în medie, 2-3 crossing-overe în timpul formării gameților.

Meioza are un rol esențial pentru reproducerea organismelor și **conservarea** însușirilor părinților (singura legătură materială între părinți și copii sunt genele aduse la zigot de către celulele sexuale). În afara acestei facilități, meioza are rolul de a produce și menține **variabilitatea genetică** în populațiile ce se reproduc sexual, prin fenomenele de **recombinare intra**, și **intercromozomică**. Primul are loc în profaza meiozei I și constă în schimbul reciproc de fragmente **egale** între cromozomi omologi (crossing over); cel de al doilea este realizat prin asortarea independentă a cromozomilor, în anafaza meiozei I (fig. 1.6.c).

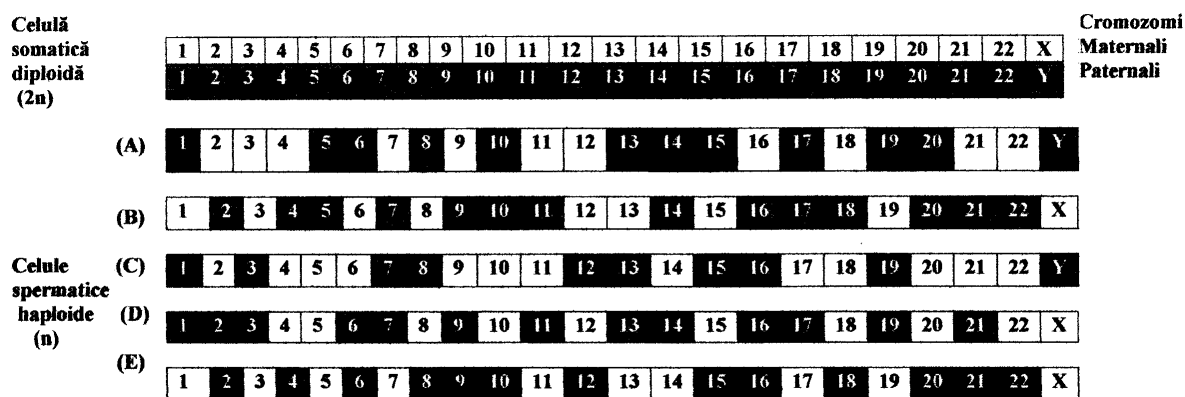


Fig. 1.6.c. Asortarea independentă a cromozomilor omologi maternali și paternali în timpul diviziunii meiotice generează o variabilitate enormă. Celulele somatice diploide conțin 23 de perechi de cromozomi, un set fiind moștenit pe linie maternă iar celălalt set fiind de origine paternă. Gameții haploizi cum ar fi celulele spermatice conțin doar câte un cromozom din fiecare pereche omoloagă, aleși la întâmplare. Diferitele celule spermatice (sau ovule) de la un singur individ se așteaptă să prezinte numeroase combinații cromozomice (celulele spermatice A – E înfățișează 5 combinații dintr-un total posibil de 2^{23} sau 8,4 milioane).

Asortarea independentă a cromozomilor constituie una dintre explicațiile marii variabilități umane. S-a calculat că în urma segregării cromozomale se pot forma aproximativ 8 milioane de gameți diferiți iar prin combinația gameților celor doi părinți rezultă 46×10^{12} tipuri deosebite de descendenți. Se adaugă și crossing over-ul, așa încât numărul posibil de combinații genetice pare să fie egal dacă nu cumva mai mare decât numărul atomilor din Univers.

Probabilitatea recombinării dintre doi loci de pe același cromozom este în funcție de distanța dintre aceștia și poate fi estimată prin numărul recombinărilor la 100 de gameți. Distanța aceasta se numește unitate de crossing over sau **centimorgan** (cM) și reprezintă distanța între doi loci în linkage. Doi loci se află la o distanță de 1 cM dacă există o șansă de recombinare de 1% datorită crossing over-ului într-o singură generație. Simbolul cM s-a atribuit în onoarea lui T.H Morgan, care a identificat pentru prima oară grupe de linkage la *Drosophila*. La om, 1 cM corespunde la aproximativ 1 milion perechi de nucleotide.

Crossing over-ul are drept rezultat formarea unor tipuri noi de cromozomi având o importanță practică deosebită. Exemplul care urmează ilustrează această afirmație.

Pe cromozomul **X** se găsesc gene care consecutiv unor mutații determină tulburări binecunoscute, ca hemofilia sau daltonismul. Dacă nu ar exista crossing over-ul, o mamă purtătoare a celor două mutații ar trebui să nască fie băieți normali, fie băieți dublu afectați. Fenomenul a fost observat de mai multe ori. Madlener a studiat o familie în care bunicul avea cele două tulburări. Fiica lui era deci dublu purtătoare. Ea a născut doi băieți, ambii dublu afectați, și o fată care la rândul ei a avut un băiat daltonian cu hemofilie, fiind și ea dublu purtătoare. Se poate conchide că în această familie nu a survenit nici un crossing over între cele două mutații, locii respectivi, și alelele normale.

Crossing over-ul a avut loc în altă familie, cea raportată de von Verschuer și W. Roth (fig. 1.7.). O purtătoare a mutației pentru protanopie (absența vederii colorate pentru roșu) s-a căsătorit cu un bărbat hemofilic. O fată rezultată din această căsătorie era dublu heterozigotă (II 3). Ea a născut patru băieți: primul a fost hemofilic și daltonian, al doilea hemofilic, al treilea daltonian iar al patrulea normal. Dacă nu ar fi survenit crossing over-ul, mama ar fi avut fie băieți cu daltonism, fie cu hemofilie, deoarece una dintre mutații era situată pe un cromozom **X** și cealaltă pe celălalt cromozom **X**. După crossing over au apărut doi cromozomi noi: unul cu ambele mutații (H și P) și unul cu alele normale.

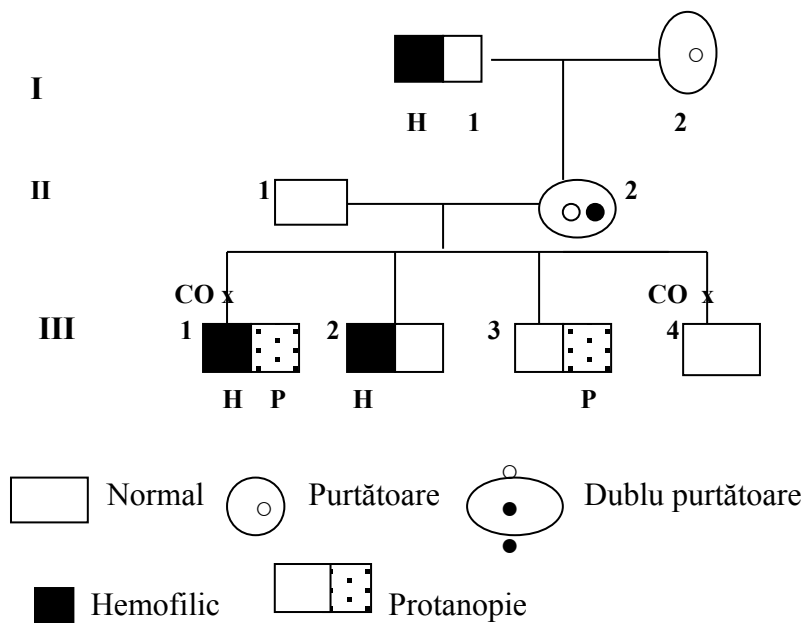


Fig. 1.7. Crossing over-ul în cazul unei familii cu hemofilie (**H**) și protanopie (**P**). Ambele tulburări se transmit recesiv legate de sex (CO = crossing over).

Un individ poate prezenta mai des decât ar fi de așteptat teoretic două caractere oarecare. Un exemplu tipic îl constituie asocierea grupei sanguine **0** cu ulcerul peptic. Purtătorii

acestei grupe au de două ori mai multe șanse de a face ulcer decât purtătorii celorlalte grupe sanguine, semnificația acestei asociații este necunoscută.

Două caractere pot apărea frecvent împreună și pentru că sunt condiționate de gene în **linkage**. Iată câteva date cu caracter general.

Segregarea genelor este condiționată de poziția lor în cromozomi. Genele situate în cromozomi diferiți sau departe una de alta pe același cromozom, segregă independent

Identificarea localizării unei gene pe un anumit cromozom, necesită **analize de linkage**, adică tehnici care folosesc informații cu privire la abaterile de la legea asortării independente a lui Mendel.

Detectarea **linkage**-ului poate fi realizată pe două căi:

- prin analiza unui număr de familii. Se cercetează modul de transmitere a două sau mai multe caractere, de obicei unul anormal și unul normal, grupele sanguine, la toți membrii unei familii. În acest fel s-au descoperit doar câteva gene în linkage. Unul dintre cele mai cunoscute este cel dintre sindromul unghie-rotulă, sindrom caracterizat printr-un complex malformativ: unghii anormale, absența sau hipoplazia rotulei, malformații ale scheletului, leziuni renale. Sindromul se transmite dominant.

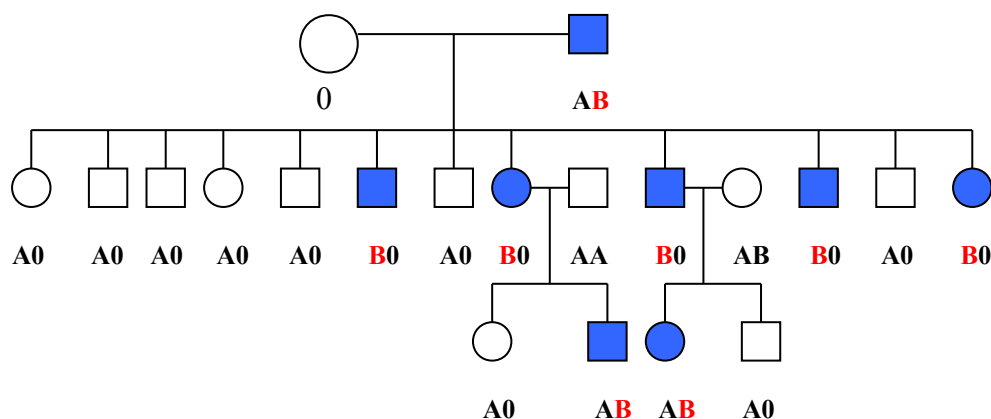


Fig. 1.8. Linkage între locusul **AB0** și cel al sindromului unghie-rotulă (după Renwick și Lawler, 1955, din Maximilian, 1982).

El este condiționat de o mutație situată foarte aproape de locusul **AB0**, este vorba despre loci și nu despre gene. Acest fapt a fost demonstrat într-o familie în care existau opt bolnavi cu sindromul unghie-rotulă și la care s-a studiat grupele sanguine **AB0** (fig. 1.8.).

Din arborele genealogic al familiei redat în figura 1.9. rezultă că din căsătoria unei femei având grupa sanguină **00** cu un bărbat afectat **AB** au rezultat 12 copii, dintre care 5 anormali. Toți copii sunt fie **A0**, fie **B0**, deoarece mama este **00**. Dar numai copiii **B0** sunt afectați. Se presupune deci că acești copii au primit gena **B** de la tatăl lor. Cei care au moștenit

alela **A** au moștenit și alela normală a mutației. Același fenomen se observă și în generația următoare. Copiii anormalia au și alela **B**. Cei doi copii afectați au grupa sanguină **AB**, deoarece au moștenit gena **A** de la mamă.

Prin aceeași metodă s-au mai descoperit alte câteva gene în linkage. Între locusul pentru grupa sanguină Duffy și un anumit tip de cataractă și între anomalia Pelger-Huet și distrofia musculară.

- linkage-ul a început, din 1980, să fie stabilit în mod cert prin metodele de localizare a genelor cu ajutorul markerilor ADN (indicatori sau repere de-a lungul cromozomilor asemănători cu indicatorii rutieri). Puterea analizelor în linkage a crescut foarte mult o dată cu descoperirea a mii de astfel de markeri. Markerii reprezintă polimorfisme ADN cum ar fi siturile de restricție, **RELP**-urile (polimorfisme a lungimii fragmentelor de restricție), **STRP** (polimorfisme sau markeri repetați în tandemuri scurte) care include atât markeri AC cât și tetranucleotidici – CACA care se repetă; iar în ultimul timp s-au descoperit polimorfisme formate de o singură nucleotidă – **SNP** (Single Nucleotide Polymorphisms) care se repetă la intervale precise de-a lungul genomului (1 la 1000 perechi baze).

Analizele de linkage, cum s-a mai amintit, caută o încălcare a asortării independente, între o trăsătură și un marker ADN. Cu alte cuvinte, analizele de linkage apreciază dacă markerul ADN și trăsătura fenotipică se co-asortează într-o familie mai frecvent decât prin probabilitatea întâmplării.

În 1983, s-a demonstrat că gena pentru boala Huntington este linkată la un marker ADN localizat aproape de vârful cromozomului 4. A fost pentru prima dată că noii markeri ADN au fost folosiți pentru a demonstra un linkage a unei tulburări, în care mecanismul chimic era necunoscut. Între timp, markerii ADN care se află aproape de gena bolii lui Huntington, au beneficiat de metode mai performante și acest progres în domeniul geneticii moleculare a făcut posibilă reperarea cu precizie a genei (4p16).

Cu toate că procesul bolii cauzat de gena Huntington nu este încă înțeles, boala Huntington ca și retardarea mentală **X-fragil**, sunt legate de descoperirea unui tip de defect genetic în care secvențele de 3 nucleotide ADN sunt repetate de sute de ori.

Pentru mai multe mii de tulburări cauzate de o singură genă (aproximativ jumătate dintre acestea implică sistemul nervos), localizarea exactă pe cromozomi a genelor defecte s-a reușit la mai multe sute de gene. Gena însăși și mutația specifică s-a găsit la mai mult de 100 de tulburări, iar numărul lor crește rapid. Unul dintre țelurile “Proiectului Genomului Uman” este de a identifica toate genele, chiar și pentru comportamentele complexe influențate de gene multiple precum și de factori de mediu.

1.5. Dincolo de legile mendeliene. Ereditatea legată de sex.

Discromatopsiile, adică incapacitatea de a distinge culorile, în forma cea mai frecventă purtătorii mutației recesive nu pot distinge fie roșul, fie verdele (o stare cauzată prin lipsa unor pigmenti retinieni ce absorb aceste culori). Anomalia, cunoscută sub numele de daltonism, după numele medicului scoțian Dalton (din secolul al XVII-lea) care a descris-o, este foarte frecventă, 8% printre bărbații și 0,4% printre femeile din Europa. Daltonismul și alte tulburări, prezintă un model de transmitere ereditară care nu se conformează legilor mendeliene (fig. 1.9.).

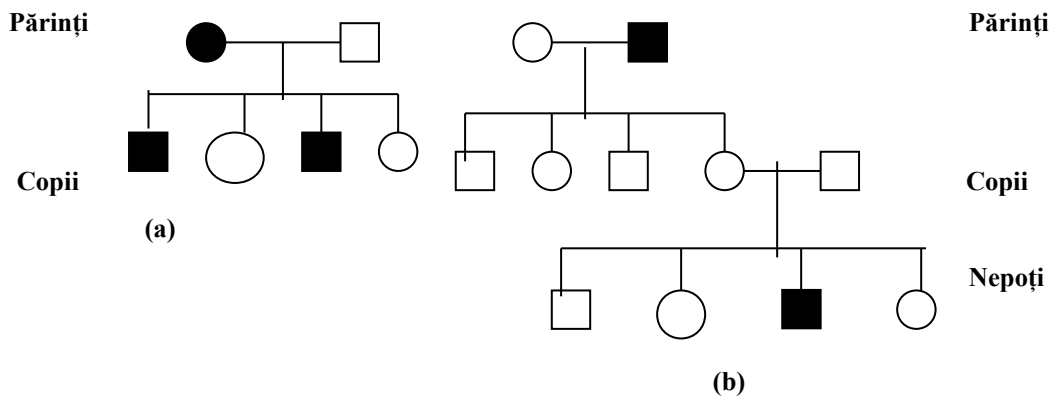


Fig. 1.9. Moștenirea daltonismului. (a) O mamă daltonică și un tată neafectat au băieți daltonici dar fetele neafectate. (b) O mamă neafectată și un tată daltonic au copii neafecțați, în schimb, fetele au băieți ce prezintă un risc de 50% pentru această tulburare.

Transmiterea legată de sex se referă la transmiterea unor caractere normale sau anormale determinate de gene situate pe cromozomii sexuali **X** și **Y**, dar care nu intervin în procesul de sexualizare; ele pot fi asemănate cu genele autozomale, unica diferență fiind legată de localizarea lor.

Teoretic, se pot descrie trei tipuri de transmitere gonosomală (legată de sex), după cum genele se găsesc numai pe cromozomul **X**, numai pe cromozomul **Y** sau în porțiuni omoloage pe **X** și **Y**. Ultimele două posibilități sunt incerte și de aceea ereditatea legată de sex este aproape în cvasitotalitatea ei legată de **X**; deseori această precizare nici nu se mai face, se subînțelege.

Cromozomul **X** conține, alături de gena diferențierii sexuale, numeroase gene somatice. Pe cromozomul **Y** nu se găsesc gene similare. Ca atare, o mutație situată pe cromozomul **X** se manifestă diferit la femeie și la bărbat. Deoarece o femeie are doi cromozomi **X**, o mutație își

manifestă efectele în funcție de natura alelei sale. Bărbații au însă un singur **X**, deci sunt hemizigoți, și un cromozom **Y**. Orice mutație situată pe cromozomul **X**, indiferent dacă este dominantă sau recesivă, se manifestă fenotipic la bărbați.

Ca și genele autozomale, genele situate pe cromozomul **X** pot suferi mutații și ele se transmit dominant sau recesiv, dominant legat de sex sau recesiv legat de sex.

Daltonismul este cauzat de o alelă recesivă de pe cromozomul **X**. Dar bărbații au doar un singur cromozom **X**; astfel, dacă ei prezintă o alelă pentru daltonism pe unicul lor cromozom **X**, defectul se va exprima. Femeile pot avea defectul doar dacă moștenesc alela pentru daltonism pe ambii cromozomi **X**. Pentru acest motiv marea majoritate a genelor recesive sex-linkate (**X**-linkate) au o incidență mai mare la bărbați. Dacă frecvența unei alele recesive pentru o tulburare **X**-linkată este de 10%, atunci frecvența previzibilă a bolii la bărbați va fi de 10%, în timp ce la femei ar fi doar de 1% (de exemplu, $0,10^2 = 0,01$). Figura 1.10. ilustrează moștenirea cromozomilor de sex. Atât băieții cât și fetele moștenesc un cromozom **X** de la mamă. Fetele moștenesc de asemenea și unicul cromozom **X** de la tată iar băieții moștenesc cromozomul **Y** de la tată. Pentru acest motiv, un alt indiciu a unei trăsături recesive **X**-linkate este că asemănarea tată-fiu este neglijabilă.

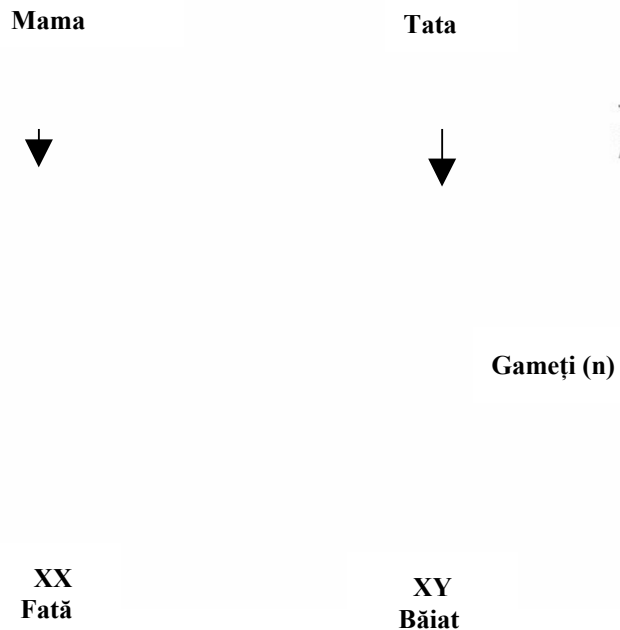


Fig. 1.10. Moștenirea cromozomilor **X** și **Y**.

Un băiat este ușor mai apropiat de mama lui decât de tatăl său pentru că **X**-ul lui vine de la mamă, iar **Y** de la tată care-i în mare parte un cromozom amorf. Două surori sunt un pic mai apropiate între ele decât cu fratele lor, pentru că unul din cromozomii lor **X** vine de la tată, și este identic la ambele. Cromozomii de sex de tipul “**X-Y**” antrenează alterări minore a sistemului de relații genetice.

1.6. Ereditatea X-linkată

(a). Transmiterea recesivă guvernată de loci situați pe cromozomul **X** ilustrează un pedigree caracteristic (fig. 1.11.).

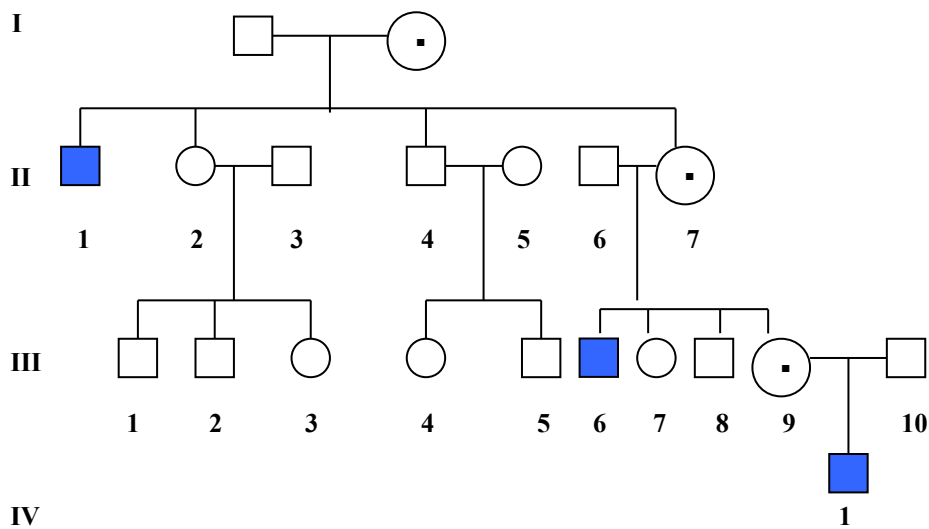


Fig. 1.11. Transmiterea recesivă **X**-linkată

Pentru că modelul moștenit este ușor de recunoscut, s-au descris peste 200 de afecțiuni recesive **X**-linkate, printre care menționăm: distrofia musculară Duchenne, hemofilia A, sindromul Lesch-Nyhan, boala Charcot-Marie-Tooth, deficiența G₆PD.

Caracteristicile specifice a pedigree-ului recesiv **X**-linkat sunt următoarele:

- boala afectează în mod principal bărbații;
- modelul de transmitere este cel al “mutării calului” în jocul de șah; bărbații afectați au părinți sănătoși (indemni) dar pot avea unchi maternali afectați;
- boala este transmisă de către femeile purtătoare care, în mod obișnuit sunt asimptomatice; $\frac{1}{2}$ dintre băieții unei purtătoare sunt afectați, și $\frac{1}{2}$ din fete vor fi purtătoare;
- dacă un bărbat afectat are copii, nici unul din fii lui nu vor fi afectați, în schimb, fiicele lui vor fi vectoare;
- femeile pot fi afectate dacă un bărbat afectat se căsătorește cu o femeie purtătoare.

(b). Transmiterea dominantă X-linkată. Mutațiile dominante legate de sex sunt mai rare decât mutațiile recesive legate de sex. Aparent, acest tip de ereditate seamănă cu cel dominant autozomal. În ambele cazuri, și bărbații și femeile transmit tulburarea lor descendenților. Există însă și o deosebire importantă: bărbații afectați au toate fiicele afectate și toți băieții sănătoși (fig. 1.12.).

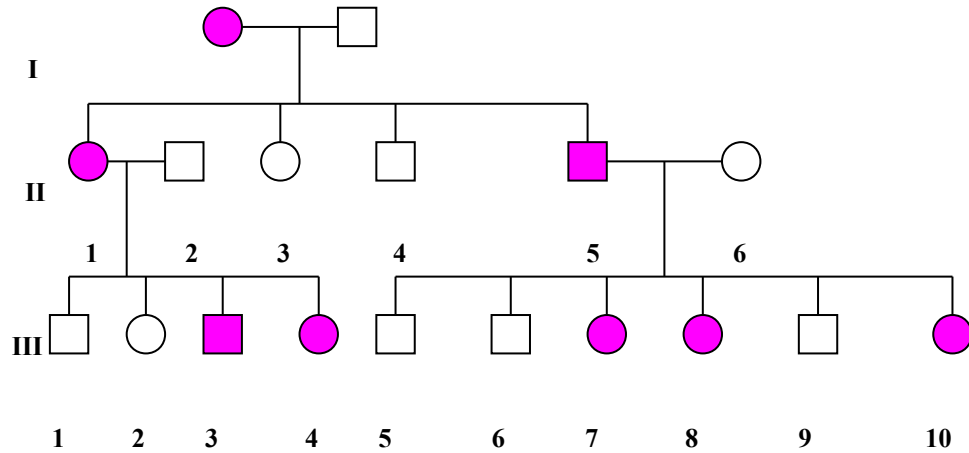


Fig. 1.12. Model al eredității dominante X-linkate (de remarcat descendenții cuplului II: 5-6 care au fetele afectate și băieții normali).

În familiile cu boli dominante X-linkate femeile vor fi de două ori mai frecvent afectate decât bărbații. Expresivitatea genei morbide este mai puțin gravă la sexul feminin comparativ cu sexul masculin. Exemple de boli ereditare cu transmitere dominantă X-linkată: rahitismul (hipofosfatic) rezistent la vitamina D, hipoplazia emailului (dinți bruni), displazia ectodermică anhidrotică, keratoza foliculară, etc.

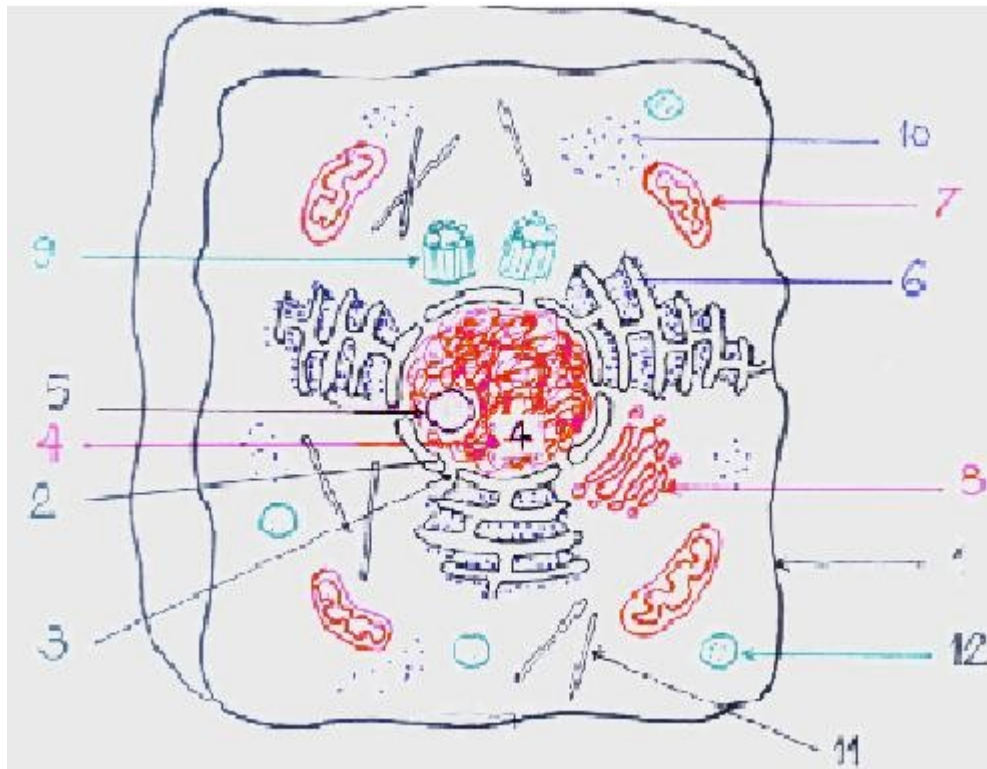
Unele sunt boli rare: **incontinentia pigmentii** – boala debutează în copilărie prin leziuni tegumentare, eritem, pigmentație brună, alopecie parțială, hipodonție și nanism. Afecțiunea are o evoluție progresivă cu handicap mental și afecțiuni oculare. Boala se manifestă numai la femei ca și **sindromul Rett** care este o afecțiune rară și misterioasă cu modificări mentale progresive în copilărie ce duc la o stare autistică fără comunicare și mișcări repetitive.

Capitolul 2

INFORMAȚIA GENETICĂ: ADN, ARN ȘI SINTEZA PROTEINELOR (NOȚIUNI DE GENETICĂ MOLECULARĂ)

Diviziunea celulară

Schema generală a unei celule eucariote



1. **Membrana celulară** (plasmalema). Membrană semipermeabilă alcătuită din proteine și lipide (bistrat lipidic); reglează schimburile dintre celulă și mediul extern.
 2. **Membrana dublă nucleară** (învelișul nuclear) conține 3000-4000 pori prin care se fac transporturile moleculare dintre nucleu și citoplasmă. Membrana externă nucleară se continuă cu membrana reticulului endoplasmatic.
 3. **Pori nucleari**
 4. **Nucleul**, conține materialul genetic

8. **Aparatul Golgi**, ansamblu alcătuit din vezicule și membrane pliate, care depozitează și transportă produșii de secreție (enzimele și hormonii).
 9. **Centriolii** (centrozomul). În decursul diviziunii celulei se deplasează spre capetele opuse ale nucleului formând polii de diviziune și între aceștia iau naștere fusul de diviziune format din microtubulii centriolilor.
 10. **Ribozomii**, particule sferice de dimensiuni mici la nivelul cărora are loc sinteza proteinelor. Ribozomii sunt formați din ARN ribozomal și

reprezentat de ADN. El îndeplinește rolul de centru de control al activității celulei. Materialul genetic este dispersat în nucleoplasmă sub forma cromatinei; la începutul diviziunii, cromatina se condensează, formând cromozomii.

5. **Nucleol**, corpuscul mic, sferic, prezent în nucleul interfazic, conține ADN și ARN ribozomal. Joacă un rol important în producerea ribozomilor.

6. **Reticul endoplasmatic** (RE), face legătura între celulă și membranele nucleare și reprezintă sediul sintezei proteice. Proteinele sintetizate de ribozomi sunt încorporate în vezicule și transportate spre aparatul Golgi.

7. **Mitocondrie**, organit din citoplasma celulelor în care are loc respirația aerobă, deci al producției de energie din celulă.

proteine. În mod obișnuit, ribozomii sunt atașați de RE sau se formează liberi în citoplasmă. În timpul sintezei proteice se asociază cu ARNm, formând poliribozomii, în procesul de translație.

11. **Microtubuli**, filamente subțiri alcătuite dintr-o proteină numită tubulină, care apar izolat sau în perechi; contribuie la menținerea formei celulei (citoschelet); sunt prezenți și în cili și flageli cât și în centrioli formând fusul de diviziune.

12. **Lizozomi**, organit de formă sferică delimitat de o membrană; conține enzime digestive capabile de scindare a numeroase molecule. De asemenea aceste enzime au capacitatea de a digera bacterii.

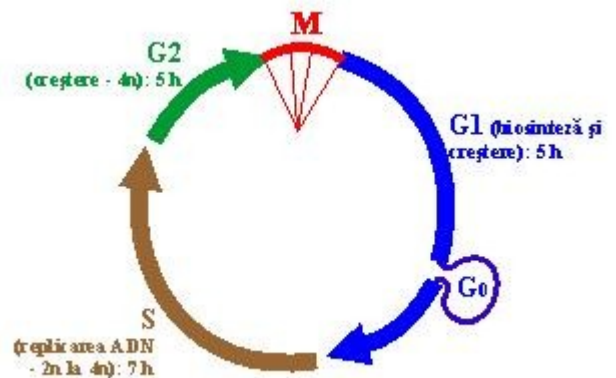
- În fiecare ființă există o substanță menționată ca material genetic (ADN sau ARN, la unii viruși). Cu excepția unor viruși, acest material este organizat în unități numite **gene** (porțiuni din ADN). Genele determină sinteza unor produse (proteine), care controlează toate activitățile metabolice ale celulelor. ADN-ul cu mulțimea lui de gene este organizat la rândul lui în **cromozomi**, structuri filiforme care servesc ca vehicule pentru transmiterea informației genetice.
- Mecanismul prin care cromozomii sunt transmiși **de la o generație celulară la alta și de la părinți la descendenți** este extrem de precis. În cele ce urmează, se va lua în considerare felul în care se menține continuitatea genetică în celule și organisme.
- Două procese majore ale diviziunii celulare sunt implicate în cadrul organismelor eucariote: **mitoza** și **meioza**. Cu toate că mecanismele celor două procese sunt similare în multe privințe, rezultatele sunt complet diferite.

Ciclul celular

Ciclul celular reprezintă secvența de faze diferite prin care trece o celulă între o diviziune celulară (mitotică) și următoarea.

Ciclul celular poate fi împărțit în patru perioade principale:

1. **perioada M**, în cursul căreia are loc mitoza (diviziunea nucleului) și citokineza (diviziunea citoplasmei);
2. **perioada G₁** (G - gap interval) în care au loc procese intense de biosinteză, o activitate metabolică intensă și creșterea și diferențierea celulei. Către sfârșitul perioadei **G₁**, toate celulele urmează una din următoarele două căi: fie se retrag din ciclul celular și intră într-o fază de repaus **G₀** unde ele sunt active din punct de vedere metabolic, dar neproliferative (celulele canceroase după câte se pare evită intrarea în **G₀** sau trec prin ea foarte rapid), fie în marea majoritate a cazurilor intră în:
3. **perioada S**, în care se dublează cantitatea de ADN din celulă, prin procesul de replicare a cromozomilor de la 2n la 4n, adică de la un cromozom bicatenar (2n) la un cromozom cu 4 catene ADN.



Ciclul celular

4. **Perioada G₂**, în timpul căreia au loc ultimele pregătiri înainte de diviziunea celulară. Are loc sinteza aparatului mitotic și acumularea de energie necesară mișcărilor de diviziune.

Perioadele G₁, S și G₂ alcătuiesc împreună **interfaza**, totalizând aproximativ 90% (16-24 ore) din durata totală a ciclului celular în cazul celulelor care se divid rapid (vezi figurile alăturate).

INTERFAZA			MITOZA			
G1	S	G2	M			
5	7	3	1			
Ore (15)			Pro	Met	Ana	Tel
			36	3	3	18
			Minute (60)			

Mitoza

Descriere	Ilustrare grafică
Prin diviziunea mitotică are loc transmiterea materialului genetic de la o celulă mamă la o celulă fiică În celulele somatice, materialul genetic dublat în interfază se distribuie în mod egal și total celulelor fiice, prin procesul de diviziune celulară ecvatională sau mitoză. Rezultă două celule noi, identice din punct de vedere genetic, atât între ele, cât și cu celula "mamă" din care provin. Mitoza cuprinde patru faze: profaza, metafaza, anafaza și telofaza, separate printr-o interfază. În interfază, cromozomii care s-au replicat în faza S devin vizibili la microscop în profază. Fiecare dintre ei este format din două cromatide, unite prin centromer. Membrana nucleară dispare și centriolii migrează spre polii celulei. În metafază, cromozomii se atașază cu centromerul lor la filamentele fusului de diviziune, într-un singur plan, la ecuatorul celulei. Urmează anafaza în care au loc două evenimente ce asigură distribuția totală și egală a materialului genetic: • clivarea longitudinală a centromerului și separarea (disjuncția) cromatidelor (se produce la sfârșitul metafazei și începutul anafazei); • migrarea simultană și cu aceeași viteză a cromatidelor spre polii fusului de diviziune (deplasarea este produsă prin scurtarea fibrelor fusului ce unesc polul cu centromerul	MITOZA INTERFAZĂ: O pereche de cromozomi omologi $2n (2 \times 23)$ PROFAZA: Centromer, Cromatide surori $4n$ (după replicare) METAFAZA: Disjuncție cromatidiană, Fus de diviziune, Centriol ANAFaza TELOFAZA: Rezultă două celule fiice identice atât între ele cât și cu celula "mamă" din care provin $2n$

cromatidei). În telofază, o dată cu atingerea polilor începe ultima fază a diviziunii celulare. În acest stadiu membrana celulară se divide, se reconstituie cei doi nuclei și prin citokineză (diviziunea citoplasmei) rezultă două celule "fiice" care au același set cromozomic și deci aceeași informație genetică.	
--	--

Meioza

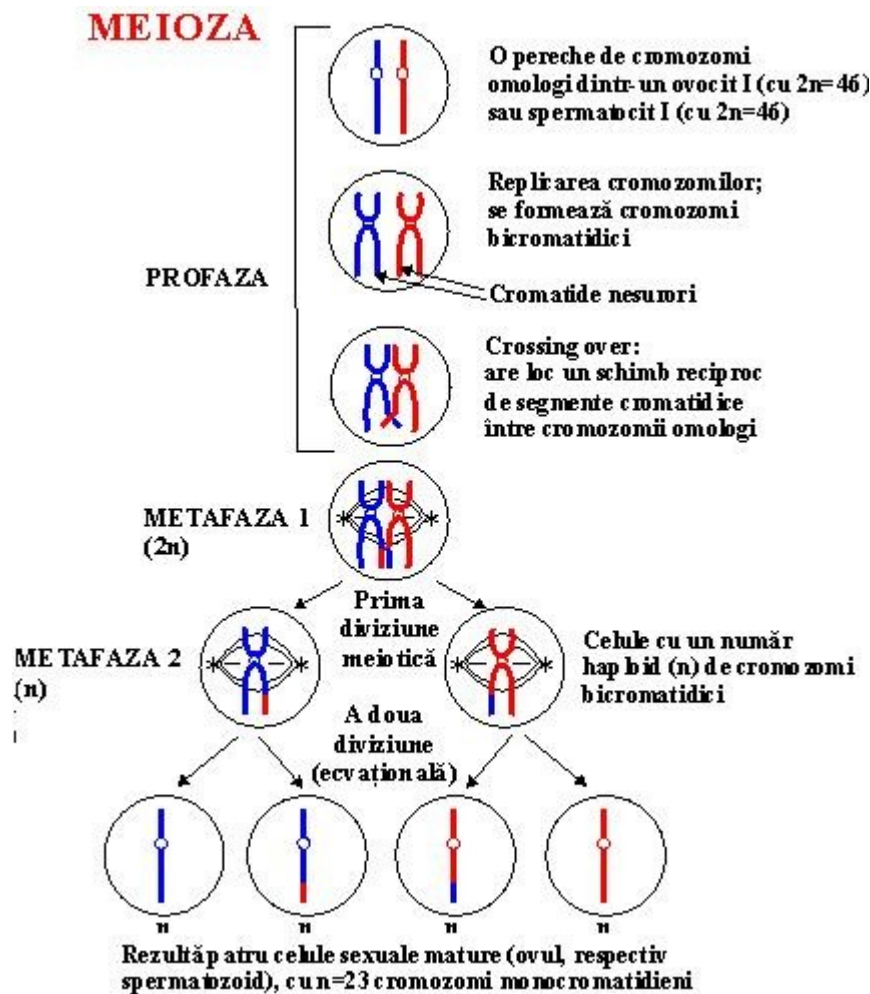
Prin diviziunea meiotică are loc transmiterea informației ereditare de la o generație la alta.

Meioza (gr. "meion" = mai puțin; "osis" = condiție) = tip de diviziune celulară care are drept rezultat **formarea unor celule specializate (gameți), caracterizate printr-un număr haploid de cromozomi.**

Formarea gameților (gametogeneza) are loc în gonade (ovare și testicule) și are ca punct de plecare celulele germinale diploide - ovocit I și spermatocit I (fiecare cu câte $2n = 46$ cromozomi) din care la sfârșitul diviziunii meiotice rezultă gameți haploizi cu 23 cromozomi, caracteristici gameților umani. În acest fel se asigură constanța numărului de cromozomi caracteristici speciei (prin combinarea unui spermatozoid haploid cu un ovul haploid în cursul fecundației se va forma o celulă diploidă).

Meioza comportă două stadii: unul reduțional și altul ecvațional sau divizional (mitotic).

Meioza I	Meioza II
1. Profaza I - are o durată foarte lungă și este alcătuită din mai multe etape, dintre care cele mai semnificative sunt următoarele: • Împerecherea sau sinapsa cromozomilor omologi, realizând un aspect de bivalenți (deși sunt tetrade); • Cromozomii se scurtează și se îngroașă. Are loc fenomenul de „crossing over”, care constă în încrucișarea unei cromatide de origine paternă și a unei cromatide din cromozomul omolog de origine maternă, urmată de ruperea acestora și schimbul reciproc de segmente egale (recombinarea intra-cromozomială); • Începe separarea cromozomilor omologi, încă atașați la nivelul chiasmelor care marchează locurile unde au avut crossing over-ele. 2. Metafaza I - cromozomii se fixează cu centromerul de fibrele fusului de diviziune și se dispun în planul ecuatorial al celei formând placa ecuatorială. 3. Anafaza I (neilustrată în graficul de mai jos)- cromozomii omologi, fiecare format din două cromatide se separă și migrează aleatoriu spre cei doi poli opuși ai celei: în acest fel are loc recombinația intercromozomială, ceea ce permite realizarea a 2^{23} combinații gametice diferite. 4. Telofaza I (în figură e similar cu metafaza 2) - apar cele două celule fiice cu număr haploid de cromozomi bicromatidieni; celulele nu se separă complet, fiind legate de o punte citoplasmatică. Prima diviziune meiotică este urmată de cea de-a doua diviziune meiotică, fără interfază și fără sinteză de ADN.	Decurge în mod similar mitozei, dar pornind de la o celulă în care există un număr haploid de cromozomi bicromatidici. 5. Profaza II (neilustrată în graficul de mai jos) - are loc condensarea cromozomilor și dispariția membranei nucleare. 6. Metafaza II - are loc alinierea cromozomilor în placa metafazică ecuatorială. 7. Anafaza II (neilustrată în graficul de mai jos)- se caracterizează prin separarea cromatidelor surori (care după crossing over sunt diferite) prin clivarea longitudinală a centromerului, urmată de migrarea cromozomilor spre cei doi poli opuși ai celei. 8. Telofaza II - la sfârșitul diviziunii rezultă patru gameți cu număr haploid de cromozomi monocromatidici recombiți.



Gametogeneza la sexul masculin începe la pubertate și poate continua toată viața. Fiecare diviziune meiotică dă naștere la patru spermatozoizi, doi androspermatozoizi (cu 22 de autozomi și un singur cromozom de sex Y - 23,Y) și doi ginospermatozoizi (cu 22 de autozomi și cromozomul de sex X - 23,X).

Gametogeneza la sexul feminin începe în viața intrauterină când ovogoniile (circa 300.000) încep să se dividă și se transformă în ovocite primare ($2n = 44+XX$), care încep imediat meioza I, dar nu depășesc stadiul de profaza I. După acest stadiu, meioza se oprește după luna a 7-a și ovocitele trec printr-o „fază de așteptare”. Ele rămân în această fază mulți ani, până la ovulație. După pubertate, sub acțiunea hormonului FSH hipofizar, câteva ovocite își încep lunar maturarea; meioza se reia, trece prin metafază, anafaza I, etc., astfel că la sfârșitul meiozei, dintr-un ovocit I rezultă o singură celulă sexuală matură: un ovul cu 22 de cromozomi autozomi și un cromozom de sex X (23, X)

Mendel a reușit să deducă legile eredității chiar dacă n-avea idee cum operează ereditatea la nivel biologic. Genetica clasică, formală, factorială a analizat genele indirect, după modul lor de exprimare în fenotip, le-a stabilit cu o anumită certitudine locul ocupat în cromozom, dar nu a reușit să le descifreze natura. Genetica cantitativă, cum ar fi studiile asupra gemenilor și a adopțiilor, depind de legile mendeliene ale eredității cu toate acestea, este important să se înțeleagă mecanismele moleculare care stau la baza eredității din două motive. În primul rând, cunoașterea bazei biologice a eredității clarifică mecanismele prin care genele afectează

comportamentul nu sunt mistice. În al doilea rând, aceste cunoștințe sunt cruciale pentru aprecierea progreselor captivante realizate de genetica moleculară în identificarea genelor asociate cu comportamentul.

Genetica comportamentului include genetica moleculară precum și cercetări din domeniul geneticii cantitative cu privire la comportament. De asemenea, bazele biologice ale eredității include și faptul că genele sunt conținute în structuri numite **cromozomi** alcătuiți din acid dezoxiribonucleic (ADN) și proteine histonice. Înlanțuirea strânsă a genelor de pe aceeași cromozomi a făcut posibilă descifrarea și caracterizarea genomului uman. În plus, anormalitățile în structura sau numărul cromozomilor contribuie substanțial la tulburările de comportament, în special retardul mental.

2.1. Structura și funcțiile materialului genetic

După un secol de la experiențele lui Mendel, descoperirea rolului genetic al ADN (Avery, 1944) a concentrat atenția cercetătorilor asupra structurii sale, întrucât descifrarea ei reprezenta singura cale pentru înțelegerea naturii și funcției genei. În anul 1953, J. Watson și Fr. Crick au imaginat un model al moleculei de ADN cu **două catene polinucleotidice**, legate complementar prin bazele azotate, înfășurate plectonemic, pentru a forma o **elice dublă** (fig. 2.1.). Acest model, universal valabil în lumea vie, corespunde funcțiilor genetice ale ADN; deoarece explică cea mai importantă reacție care se desfășoară în lumea vie, **replicarea** ADN și în al doilea rând, felul în care ADN deține, sub formă codificată, informația ereditară necesară sintezei proteinelor. Gena încetează astfel să mai fie o entitate “misterioasă” și ADN devine nu numai esența geneticii, ci și un veritabil simbol al vieții.

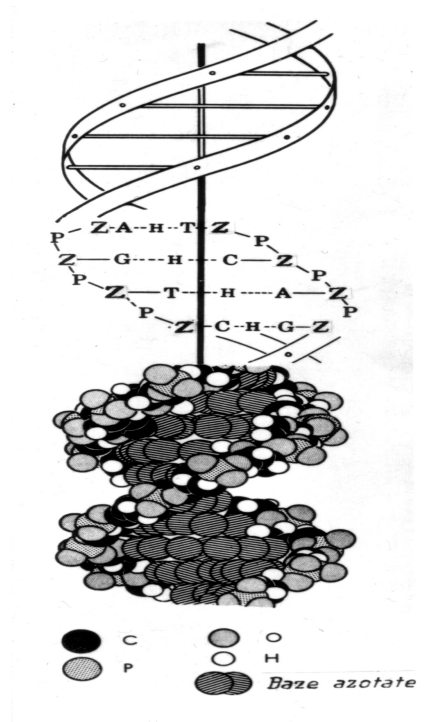


Fig. 2.1. Modelul dublei elice a ADN.

Acizii nucleici sunt substanțe polimerice. Unitățile structurale ale acizilor nucleici se numesc nucleotide. Din această cauză, acizii nucleici se mai numesc polinucleotide. Nucleotidul însuși este o combinație chimică complexă alcătuită din:

- o bază azotată: adenina (A), guanina (G) sau pirimidinică: citozina (C), timina (T) și uracilul (U) în ARN;
- o pentoză: dezoxiriboza (dR) în ADN și riboza în ARN;
- acid fosforic (P).

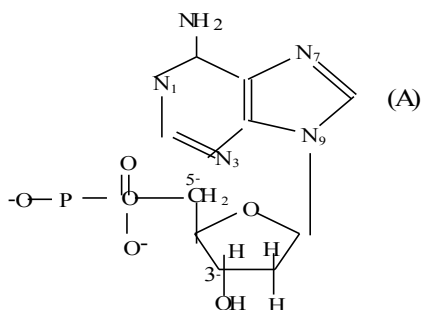
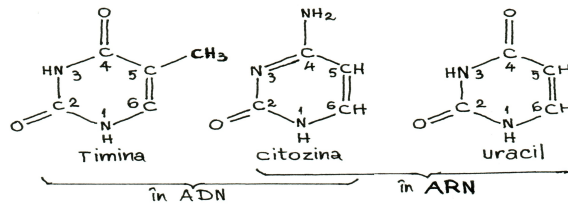


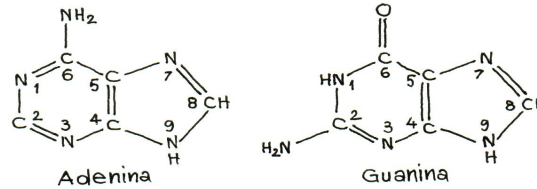
Fig. 2.2. Structura unui dezoxiribonucleotid (acid deoxi-adenilic sau dAMP)

Elementele componente a celor doi acizi nucleici, ADN (acidul dezoxiribonucleic) și ARN (acidul ribonucleic) sunt ilustrate în fig. 2.3.

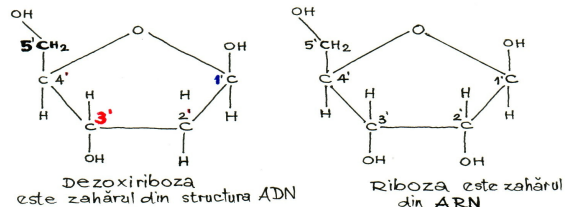
a. Baze pirimidinice



b. Baze purinice



c. Reprezentarea pentozelor în monomerii ADN și ARN



d. Radical fosforic

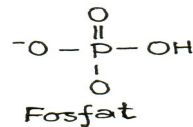


Fig. 2.3. Componentele structurale ale acizilor nucleici.

2.1.1. Structura primară a ADN

ADN este un polimer de dezoxiribonucleotide $(N-dR-P)_n$. Lungimea și greutatea sa moleculară sunt foarte mari, permițând stocarea unei cantități uriașe de informație ereditară. Bazele azotate se leagă la C_1 al dR (fig. 2.4.) formând patru tipuri de nucleotide (adenozină, guanozină, citidină și timidină); acidul fosforic se leagă apoi la C_5 al dR și în felul acesta se formează dezoxiribonucleotidele, monomerii ce intră în alcătuirea moleculei de ADN, înalt polimerizată. În molecula de ADN nucleotidele sunt **polimerizate** în lanțuri foarte lungi, prin legături 3'-5' fosfodiester, formate între C_3 al dR unui nucleotid și P fixat la C_5 al dR nucleotidului următor; se realizează astfel o **catenă glucido-fosforică**, în care dR alternează regulat cu P (ținute laolaltă prin legături fosfodiesterice). Carbonul 1' al dR formează o legătură β -N-glucozidică cu azotul 1 al unei baze pirimidinice sau cu azotul 9 a unei baze purinice. Cele două capete a unei catene ADN nu sunt echivalente: la un capăt se află un grup hidroxil liber la

C₅ a unei 2-deoxiriboze terminale, iar la extremitatea cealaltă este un grup hidroxil liber la C₃. Atomii de carbon a 2-deoxiribozei sunt numerotați cu “prim” (') ca să se deosebească de atomii de C și N a bazelor azotate și astfel, vorbim de capătul 5' și de capătul 3' a catenei ADN.

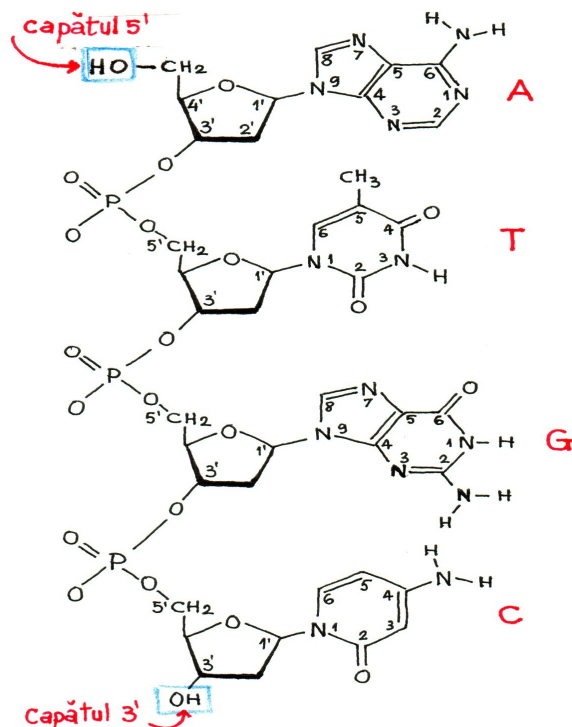


Fig. 2.4. Structura primară (monocatenară) a ADN. A-adenina; T-timina; G-guanina; C-citozina.

Acizii nucleici au o polaritate care ne amintește de polaritatea polipeptidelor cu grupul amino terminal și grupul carboxil terminal. Prin convenție, capătul 5' a unei catene ADN (sau ARN) este scris în extremitatea stângă a unei secvențe, iar capătul 3' în dreapta. Secvența din fig. 2.4. se va scrie ca o secvență de baze, astfel, tetranucleotidele se vor nota ca ATGC și nu CGTA.

Chiar și o simplă oligonucleotidă ne arată că variabilitatea în structura ADN rezidă în secvențele sale de baze azotate. Cu 4 baze diferite putem construi 4^2 (16) dinucleotide diferite și 4^3 (64) trinucleotide diferite; 4^{100} posibilități există pentru o secvență de 100 nucleotide. Configurația astfel obținută, prin polimerizarea nucleotidelor într-un singur lanț continuu, reprezintă **structura primară a ADN**.

Atât acizii nucleici cât și proteinele au unele proprietăți comune. Ambele sunt macromolecule și fiecare tip are structura generală alcătuită dintr-un schelet de care se atașează grupe specifice (bazele azotate la acizii nucleici și aminoacizii la proteine).

La acizii nucleici, scheletul este format dintr-o pentoză și radicalul fosforic (nucleozida) iar la proteine scheletul îl formează legăturile peptidice ($-\text{NH}-\text{C}=\text{O}$) de care se fixează cei 20 aminoacizi. Scheletul acizilor nucleici cât și al proteinelor are doar un rol structural, el fiind identic la toți acizii nucleici și la toate proteinele de la orice specie și ca atare neavând nici un conținut informațional specific. Dar, nu același lucru se poate spune despre bazele azotate și de aminoacizi. Ele constituie regiunea specifică a nucleotidelor și a proteinelor, modul lor de însușire de-a lungul monocatenei sau a polipeptidului diferă de la o moleculă ADN sau proteină a unei specii la altă specie.

Pe baza celor afirmate anterior, se poate concluziona că specificitatea acizilor nucleici este determinată de secvența bazelor azotate, iar specificitatea proteinelor este determinată de secvența aminoacizilor. Ordinea sau secvența de baze azotate din catena ADN este specifică fiecărei specii și reprezintă informația ereditară sub formă de codificare biochimică.

Întreaga biologie moleculară inclusiv genetica moleculară, se bazează pe relația care există între acizii nucleici și proteine, respectiv pe mecanismul prin care informația genetică existentă în ADN dirijează secvența de aminoacizi din proteine și prin aceasta realizarea diferitelor caractere ereditare la confruntarea dintre genotip și mediu.

Capacitatea ADN de a stoca informație este uriașă, întrucât moleculele de ADN a genomului uman au în total 3200 milioane perechi de baze (Mb)/celulă, (1 Mb (Megabază) = 1.000.000 perechi de baze azotate). Lungimea ADN per complement haploid ($n = 22A+X$) este de 1 m, dacă moleculele de ADN de la fiecare din cei 23 de cromozomi ai complementului cromozomal ar fi puse una în continuarea celeilalte și ar fi în stare extinsă, nu compactă, superspiralată cum se află ele în mod normal în cromozomi. Dacă am considera lungimea moleculelor de ADN din cromozomii tuturor celulelor umane (aproximativ 70.000 miliarde de celule) în stare extinsă, lungimea ADN uman ar depăși de câteva ori distanța de la Pământ la Soare.

2.1.2. Structura secundară a ADN

ADN-ul celulelor vii este întotdeauna prezent sub formă bicatenară. Cele două catene polinucleotidice se leagă între ele prin baze azotate, **în mod complementar**: o bază purinică se leagă întotdeauna cu o bază pirimidinică, $A = T$ și $G = C$ (legătura se realizează prin 2-3 punți de hidrogen, de natură electrostatică) (fig. 2.5.). În felul acesta, **structura unei catene**

determină cu necesitate structura celeilalte catene: fiecare dintre ele reprezintă o copie negativă a celeilalte, deci cele două catene sunt complementare și strict codeterminate. Replicarea și repararea ADN n-ar fi posibilă fără această complementaritate a secvențelor de baze.

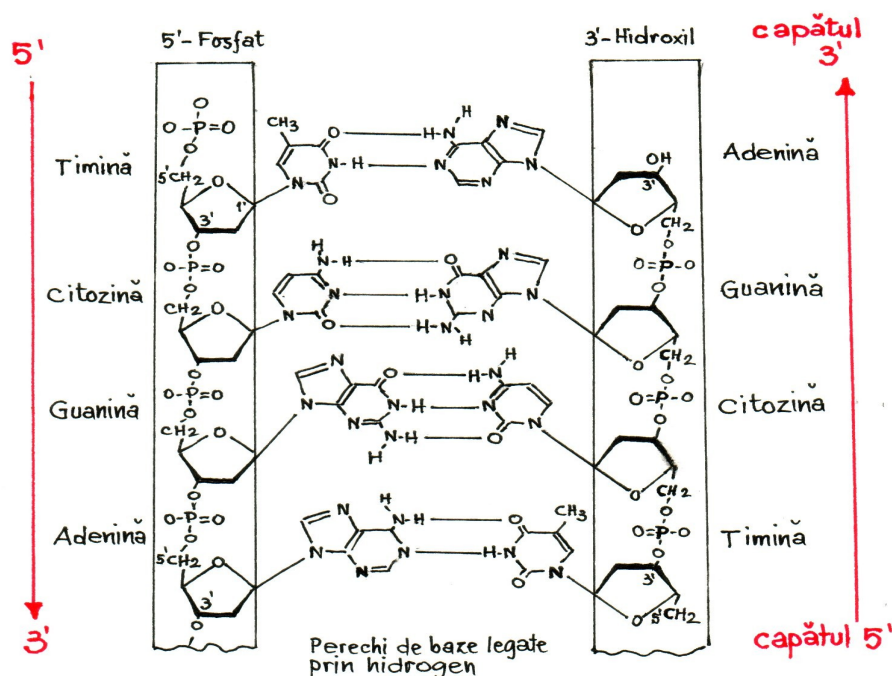


Fig. 2.5. Diagrama structurii celor două lanțuri antiparalele ale dublului helix ADN, din care reiese poziția perechilor de baze azotate și a coloanelor glucido-fosfatice, realizate prin legături chimice fosfodiesterice.

Legăturile stereochemice (spațiale) $A = T$ și $G = C$ fac ca secvențele nucleotidice a celor două catene să se “dirijeze” în sensuri opuse, iar catenele să fie **antiparalele**, înfășurate plectonemial în jurul unui ax virtual comun și având una direcție ascendentă iar cealaltă o direcție descendentă. În felul acesta catenele se rulează dextrogir (ca un tirbușon), formând o **dublă spirală** helicoidală (10 nucleotide pentru o spirală, adică după 34 Å).

Caracteristicile structurale finale ale dublului helix ADN sunt dictate de moleculele de dezoxiriboză care se așează cu oxigenul inelului orientat în sus în cadrul unei catene și orientat în jos în cadrul catenei complementare. Din cauza acestui aranjament opus al moleculelor de dR în cele două catene și deoarece zahărul se leagă la o poziție excentrică a bazei azotate, întreaga moleculă de ADN este obligată să se răsucească, să se spiralizeze, în care fiecare pereche succesivă de baze azotate se întoarce cu 360° în direcția acelor de ceasornic, dublu-helixul făcând un tur complet (360°) la fiecare 10 perechi nucleotide.

Pe baza datelor de structură a ADN se poate deduce funcția sa de moleculă informațională și se poate defini gena la nivel molecular: **gena reprezintă un segment din macromolecula de ADN, de lungime variabilă, care deține informația ereditară ce dirijează sinteza unei catene polipeptidice sau un produs ARN.**

Acizii nucleici reprezintă polimeri cu suficiente componente (monomeri) care să permită o mare varietate de aranjamente. În acizii nucleici nu se înregistrează o repetiție monotonă a monomerilor, ca în cazul celulozei unde se repetă un același monomer, glucoza, ci are loc o însușire statistică, aleatorie a celor patru nucleotide, ceea ce dă posibilitatea realizării unui număr nelimitat de aranjamente de secvențe nucleotidice, fiecare aranjament reprezentând o altă informație ereditară. Aceasta stă la baza enormei diversități a viețuitoarelor, întâlnită în natură, de la apariția lor și până astăzi. Deși în structura ADN intră doar 4 tipuri diferite de nucleotide, posibilitățile de codificare biochimică sunt teoretic infinite. Astfel, numai un segment de ADN lung de 100 perechi de nucleotide se poate prezenta ca 4^{100} variante diferite, reprezentând tot atâtea seturi de informație ereditară.

Structura secundară a ADN este, în ansamblul ei, perfect regulată și, în condiții fiziologice, molecula de ADN are o mare stabilitate metabolică, întrucât catenele și elementele componente nu se desprind ușor din edificiul lor molecular.

Structura secundară, bicatenară a ADN asigură realizarea funcțiilor sale: sinteza de noi molecule ADN prin replicare semiconservativă și sinteza proteinelor prin procesele de transcripție-translație.

2.1.3. Structura terțiară a ADN

Macromoleculele de ADN se organizează în celulă în structuri specifice, diferite la procariote (virusuri și bacterii) și la eucariote (plante, animale).

Procariotele nu au materialul genetic separat de celelalte structuri ale celulei, întrucât nu prezintă un nucleu distinct. Virusurile și bacteriile posedă o singură moleculă de ADN bicatenar (excepție bacteriofagul $\phi\times 174$ care este monocatenar), lineară sau circulară, neasociată cu proteine: denumită **genofor**. Unele bacterii pot avea un plus de material genetic, adițional la genomul normal, fie liber în citoplasmă (plasmide), fie inserat în genofor (episomi).

Eucariotele au marea majoritate a ADN (99%) localizată în nucleu (în cromozomi), organit ce formează elementul esențial din “aparatură genetică a celulei”; o cantitate mică de ADN (2%) se află în mitocondrii (37 de gene, 13 codifică polipeptide pentru cele 5 complexe respiratorii angajate în producerea de ATP, restul de 24 de gene mitocondriale codifică 22 tipuri

de ARN_t și două molecule de ARN_r ce face parte din aparatul de sinteză proteică mitocondrială).

Structura moleculară de ADN **nuclear** este **heterogenă** în genomul uman. Termenul de **genom uman** este folosit pentru a descrie informația genetică totală (conținutul în ADN) din celulele umane. Primele rezultate a explorării genomului uman nu au confirmat mărimea lui de aproximativ 100.000 de gene cât se credea că are. Deocamdată s-a estimat că numărul genelor umane sunt în jur de 30.000, iar secvențele codificatoare nu reflectă decât 1,1 —1,5 % din ansamblul genomului.

Explorarea genomului uman confirmă o altă caracteristică : bogăția sa în secvențe repetate care reprezintă cel puțin 50% din secvențele totale. Proiectul genomului uman a făcut cunoscut și alte tipuri de secvențe care se repetă: regiuni întinse din genom, ce măsoară până la 200 Kb sunt duplicate, pe același cromozom sau pe cromozomi diferiți, aceste secvențe se acumulează în special aproape de centromer și de telomer. Ele reprezintă aproximativ 5% din genom. Circa 20% din genom cuprind regiuni cu peste 500 Kb lipsite cu totul de gene.

Pierdute într-un ocean de secvențe necodificatoare, genele sunt în plus, discontinue, fragmentate, în regiuni codificatoare numite **exoni**, separate de regiuni interpușe, necodificatoare, **introni**, care pot avea dimensiuni foarte mari. Deci, la eucariote numai o parte din genă (exonii) se exprimă; intronii ar avea rolul de a regla buna funcționare a exonilor.

Una din caracteristicile cele mai frapante ale peisajului genomic la scară mare o reprezintă existența regiunilor mai mult sau mai puțin bogate în bazele GC, care sunt legate de densitatea genelor. Datorită conexiunii între harta fizică (care a constituit proiectul de lucru a genomului uman) și harta citogenetică a cromozomilor umani, care inventariază benzile clare și întunecate ce alternează de-a lungul cromozomilor în urma colorației, s-a confirmat că regiunile bogate în bazele GC corespund în marea lor majoritate benzilor clare. Pe de altă parte, s-a verificat că acestea sunt în medie mai bogate în gene.

Un criteriu încă și mai interesant pentru identificarea genelor este conținutul în dinucleotidul **C_pG** (succesiunea unei citozine și a unei guanozine de pe o catenă ADN, astfel notată ca să ilustreze legătura 3' - 5' fosfodiestică dintre cele două baze și pentru a le distinge de perechea GC). Datorită metilării frecvente a citozinei (adăugarea grupului metil – CH₃ la C₅ al citozinei) și a dezaminării spontane (pierderea grupării amino-NH₂) transformând-o în timină, dinucleotidul C_pG este sub-reprezentat în genomul uman, ținând cont de proporția C și a G. Cu toate acestea, se observă **insulele de C_pG**, de aproximativ 1-2 Kb lungime, adesea asociate la regiunile “amonte” sau 5' a genelor transcrise în mod activ. Această corelație se datorează faptului că aceste regiuni nu sunt metilate.

Metilarea ADN de la vertebrate este corelată cu o represie generală a transcripției și implicată în mecanisme de represie selectivă a anumitor gene. Aproape 30.000 insule de C_pG au fost detectate în lungimea genomului, distribuția lor pe diferiți cromozomi verifică estimările cu privire la densitatea genelor, cu toate că nu toate genele posedă insule C_pG.

Cele peste 100 de tipuri diferite de celule umane rezultă din modelul de expresie a genelor din celulă. Anumite celule, în mod special, cele din creier, exprimă un număr mare de gene diferite. În alte tipuri de celule, o mare parte a genelor sunt inactive transcripțional, ele sunt constitutiv metilate. Evident, genele care se exprimă sunt acelea care definesc funcțiile celulei. Unele din aceste funcții sunt comune tuturor tipurilor de celule și sunt specificate de **gene esențiale** (housekeeping genes) care funcționează în toate celulele și codifică proteinele ce sunt esențiale pentru vitalitatea celulară, controlând dezvoltarea ontogenetică a organismului uman, precum și sinteza enzimelor implicate în metabolismul intermediar și în respirația celulară.

Distincția dintre regiunile active și inactive transcripțional a ADN celular este reflectată în structura cromatinei. Cromatina inactivă transcripțional adoptă în general o conformație înalt condensată și este adesea asociată cu regiuni ale genomului care se replică târziu în faza S a ciclului celular (telomerele și regiunea pericentromerică) și cu legături strânse prin molecula H₁ a histonelor. Prin contrast, ADN activ transcripțional adoptă o conformație mai deschisă și mai puțin condensată având mult ADN nerepetitiv, se replică timpuriu în faza S iar legătura lui cu moleculele histonelor H₁ sunt relativ slabe. În plus, în cromatina activ transcripțională regiunea promotor a genelor sunt caracterizate prin absența metilării citozinelor. Factorii de transcripție pot detașa nucleosomii și astfel conformația deschisă a cromatinei active transcripțional poate fi deosebită experimental pentru că de asemenea oferă acces nucleazelor.

Genomul nuclear este distribuit în cele 22 de tipuri de cromozomi autozomi și cele două tipuri de cromozomi de sex (X și Y), tipuri, care pot fi cu ușurință diferențiați prin tehnica de bandare cromozomială. Mărimea medie a unui cromozom uman are o cantitate enormă de ADN, aproximativ 130 Mb, dar variază între 50 Mb la cromozomii mici și 250 Mb la cromozomul 1. O bandă cromozomială de mărime medie dintr-un preparat metafizic cu 550 benzi corespunde la aproximativ 6 Mb de ADN (1 Mb = 1.000.000 baze azotate).

O altă caracteristică a ADN la eucariote este asocierea obligatorie cu proteine bazice (histone) și acide sau neutre (hertone sau nonhistone ce cuprind enzime ale metabolismului cromozomal cum ar fi ADN-polimerazele, ARN-polimerazele, nucleaze, etc.). Ele au un rol structural, în organizarea supramoleculară a ADN în cromatină și cromozomi, precum și un rol funcțional, intervenind în reglarea funcției genelor.

2.2. Replicarea ADN

Structura secundară bicatenară a ADN cu legăturile stereochemice (spațiale) a bazelor sale azotate asigură îndeplinirea funcțiilor sale: replicarea semiconservativă și sinteza proteinelor.

Modelul structural ADN, cu cele două catene complementare și antiparalele, a permis formularea ipotezei corecte privind transmiterea informației ereditare prin **replicarea semiconservativă a ADN**. În acest proces are loc despiralizarea dublului helix de către o **helicază**, urmată de separarea progresivă a celor două catene ADN după modelul de deschidere a unui fermoar, și fiecare dintre ele dirijându-și sinteza unei catene noi, complementare; rezultă două molecule identice, care posedă fiecare o catenă “veche” și una nouă (fig. 2.6.).

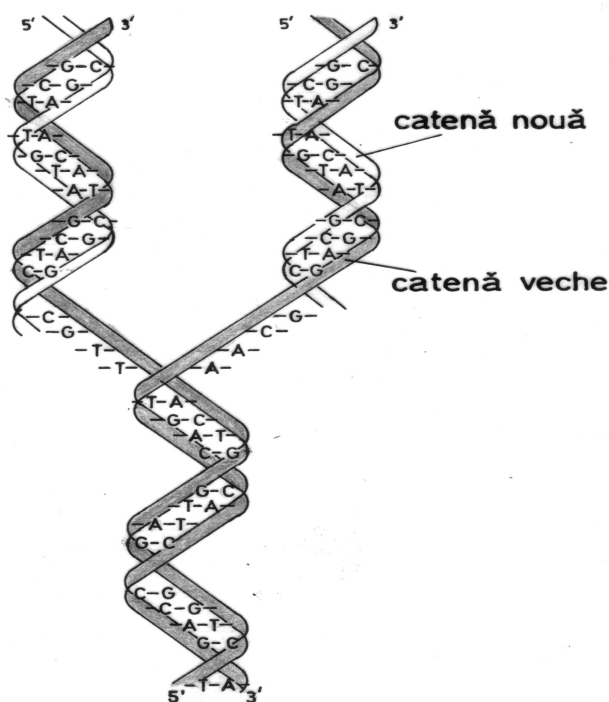


Fig. 2.6. Model de replicare a ADN-ului

Separarea celor două catene complementare, ce devin catene matriță, se realizează progresiv, macromolecula de ADN capătă forma literei “Y” numindu-se bifurcație de replicare la nivelul căreia se desfășoară procesele mecanismului semiconservativ de replicare prin intervenția unui complex aparat enzimatic (fig. 2.7.). Cele două catene ale ADN se despiralizează și apoi se desfac pe o porțiune limitată, servind fiecare ca “matriță” pentru aranjarea nucleotidelor activate, pe bază de complementaritate (A – T; G – C). Intervine apoi ADN-polimeraza care polimerizează nucleotidele în direcția 5’ – 3’. Pe una din catene, în sensul

3' – 5' (de exemplu: catena A în fig. 2.7.) numită **catenă directoare** (leading) sinteza va fi continuă, desfășurându-se în direcția de mișcare a bifurcației de replicare.

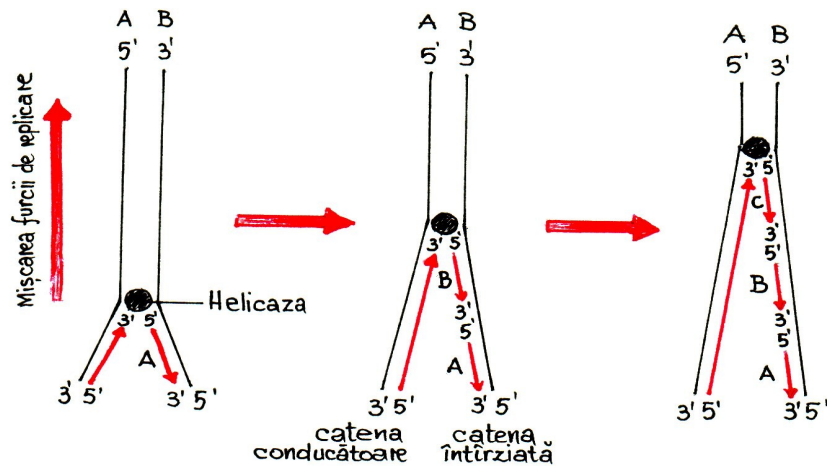


Fig. 2.7. Asimetria sintezei catenelor în timpul replicării semiconservative a ADN. A, B = cele două catene matriță.

Pe catena complementară (B) se sintetizează discontinuu segmente scurte (100-1000 nucleotide) numite și fragmente Okazaki, care vor fi ulterior unite prin acțiunea unei ligaze (sinteză semidiscontinuu). Această catenă cu sinteză încetinită se numește **catenă succesoare** (lagging strand) și se desfășoară în direcție opusă bifurcației de replicare. Ea necesită a fi sintetizată pe fragmente (piese okazaki), mai întâi A, apoi B, apoi C care sunt “lipite” de o ligază ADN pentru a forma un lanț continuu. ADN-polimeraza polimerizează sute de mii de nucleotide fără întrerupere, la o rată de circa 1000 nucleotide per secundă.

În cromozomii individuali, replicarea ADN se realizează bidirecțional formând “ochiuri de replicare” din multiple puncte de inițiere (fig. 2.8.), existând mai multe unități distincte de replicare, numite **repliconi**. Distanțele dintre punctele de origine a replicăției este de aproximativ 50-300 Kb iar replicarea ADN în diferite “situri de inițiere” este declanșată la diferite intervale de timp din faza S a ciclului celular, dar în cele din urmă “ochiurile de replicare” vor fuziona. Replicarea ADN din celulele umane necesită circa 8 ore. Lungimea medie a macromoleculei de ADN dintr-un cromozom uman este de 30.000 μm . Dacă replicarea ar fi inițiată la un capăt al cromozomului și s-ar desfășura secvențial spre celălalt capăt, ar fi necesare 500 de ore. Se știe însă că replicarea durează doar 6-8 ore, înseamnă că replicarea este inițiată simultan în mai multe puncte de origine a replicării din cadrul genomului.

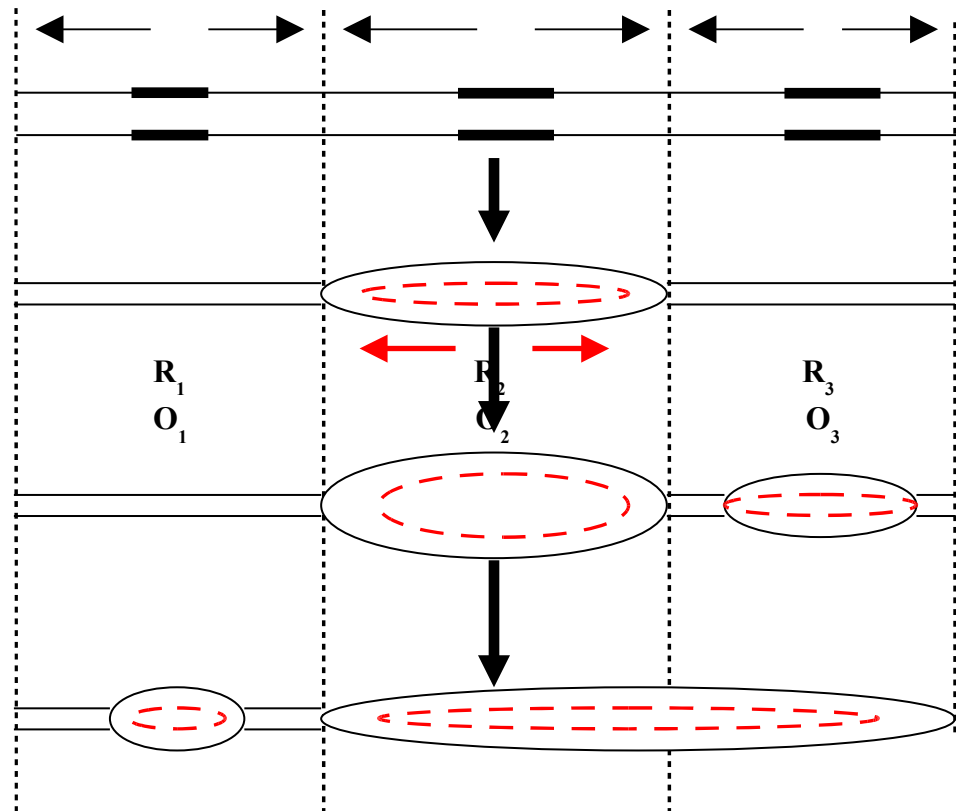


Fig. 2.8. Cromozomii organismelor complexe au multiple origini de replicare. R_1 , R_2 și R_3 reprezintă unități de replicare adiacente (repliconi) localizați pe același cromozom cu puncte de inițiere a replicăției O_1 , O_2 și O_3 . Replicarea se desfășoară bidirecțional cu formare de “ochi de replicație” la început din O_2 , apoi O_3 și final în O_1 . Panelul de jos arată fuziunea “ochilor de replicație” inițiați în O_2 și O_3 .

Deoarece ADN conține informația genetică a celulei, sinteza sa este unul dintre cele mai importante evenimente din viața acesteia. Realizată prin intervenția unui complex aparat enzimatic, sinteza ADN este o reacție de tip replicativ, reprezentând unicul caz din lumea biomoleculelor în care o substanță își dirijează propria sa sinteză producând două molecule fiice care sunt identice cu molecula parentală. Continuitatea vieții se bazează pe această capacitate unică a ADN. Cu adevărat putem considera celula vie ca un mediu artificial, creat de către ADN în beneficiul propriei lui replicări. Se asigură pe de o parte reproducerea fidelă și continuitatea fenomenului ereditar de-a lungul generațiilor, iar pe de altă parte dublarea cantității de informație genetică și ca urmare multiplicarea sistemelor biologice. Cantitatea dublată de material genetic, respectiv de informație genetică, fiind repartizată în mod echilibrat, prin procesul diviziunii celulare la două celule fiice identice între ele și identice cu celula mamă din care au derivat. În acest fel se continuă fenomenul ereditar pe orizontală, de-a lungul

generațiilor celulare, în mitoză sau pe verticală, de-a lungul generațiilor succesive de organisme, în meioză.

În procesul replicării ADN se realizează copierea fidelă a informației ereditare, informație care poate fi codificată, recodificată și decodificată, fără nici o alterare sau modificare a înțelesului. Informația pură poate fi copiată și, deoarece este informație digitală, fidelitatea copierii poate fi perfectă. Caracterele ADN-ului sunt copiate cu exactitate care rivalizează cu tot ce pot realiza inginerii moderni. Ele sunt copiate din generație în generație cu doar atâtea erori cât să introducă variație. Noi, și asta înseamnă toate ființele vii, suntem mecanisme de supraviețuire programate să transmită baza de date digitală cu care am fost programați.

Genele se pot autocopia pentru zece milioane de generații și nu se alterează aproape deloc. Darwinismul funcționează doar pentru că, în afară de mutațiile distincte, pe care selecția naturală ori le elimină ori le conservă, procesul de copiere este perfect. Doar un sistem genetic digital este capabil să susțină darwinismul de-a lungul epocilor geologice. 1953, anul dublului helix, va fi considerat nu numai sfârșitul unor opinii mistice și obscurantiste asupra vieții; dariniștii îl vor privi ca pe anul în care obiectul lor de studiu a devenit în sfârșit digital (Dawkins, 1995).

2.3. Sinteza proteinelor

ADN deține, sub formă codificată, informația necesară edificării și funcționării structurilor ce alcătuiesc ființa vie, precum și realizării proceselor metabolice care caracterizează viața. În ultimă analiză, la baza tuturor caracterelor noastre morfologice și funcționale stau diferite proteine de structură sau cu rol catalitic (enzimele). Enzimele proteine răspund de activitățile metabolice și de multe alte funcții celulare, cum ar fi motilitatea și excitabilitatea care depind de proteine specializate. Celulele organismului nostru pot sintetiza peste 100.000 de polipeptide diferite, fiecare cu o secvență unică de aminoacizi. Polipeptidele se sintetizează pe ribozomi în citoplasmă, dar secvențele lor în aminoacizi trebuie să fie specificate de către ADN-ul din cromozomi. În consecință, instrucțiunile trebuie să fie transmise de la cromozomi la ribozomi. Aceste instrucțiuni sunt transmise de către **ARN mesager** (ARN_m). Expresia genei necesită două etape majore: transcripția și translația.

2.3.1. Transcripția

Procesul prin care informația genetică este transmisă de la ADN la ARN poartă numele de **transcripție**. ADN are două funcții genetice primare: **funcția autocatalitică**, realizată în

procesul replicării sale și **funcția heterocatalitică** realizată în procesul dirijării de către ADN a sintezei proteinelor (translația). Funcția heterocatalitică a ADN nu poate fi îndeplinită decât prin intervenția unor intermediari între ADN și proteine. Acești intermediari, cu funcții diverse, sunt reprezentați de diferite categorii de acizi ribonucleici (ARN) celulari; ADN servind drept matriță pentru sinteza tuturor categoriilor de ARN (ARN_m , ARN_r , ARN_t), dar numai ARN_m conține instrucțiuni pentru sinteza proteinelor. În acest proces se realizează cel de al doilea tip de transfer informațional, de la ADN la ARN; în cadrul replicării realizându-se primul tip de transfer informațional de la ADN parental la ADN progen.

Transcripția genetică are loc în nucleu și este realizată prin intervenția enzimei ARN-polimeraza a cărei acțiune catalitică se realizează numai prin asocierea sa cu o matriță ADN, fiind dependentă de ADN pentru a realiza sinteza ARN. ARN-polimeraza are capacitatea de a recunoaște cu mare exactitate secvențe specifice de baze azotate de pe matrița ADN, realizând polimerizarea ribonucleotidelor trifosfat libere: ATP (adenozintrifosfat), GTP (guanozintrifosfat), CTP (citozintrifosfat) și UTP (uraciltrifosfat) în direcția 5' - 3' în timp ce matrița ADN este citită în direcția 3' - 5' (fig. 2.9.).

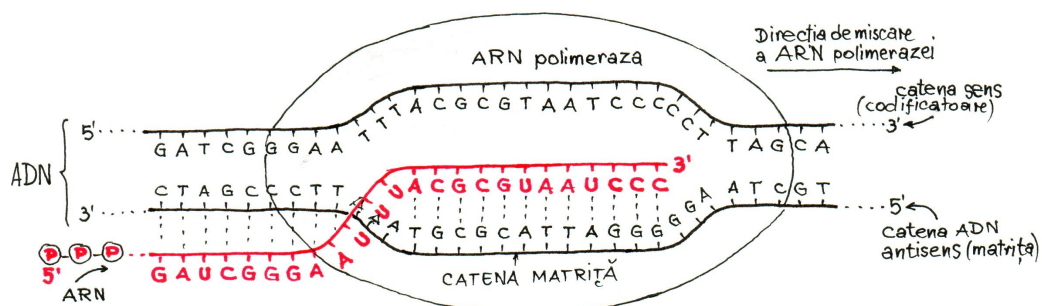


Fig. 2.9. Faza de elongație a transcripției. ARN-polimeraza separă cele două catene ADN pe o lungime de 18 perechi baze formând un “ochi de transcripție”. Doar o singură catenă ADN este folosită ca matrită.

azotate în care A din matriță se unește prin două punți de hidrogen cu uracilul (U) înlocuitorul timinei în ARN, T din matrița ADN se unește prin două punți de hidrogen cu A din ribonucleotide, G cu C și respectiv C cu G prin câte trei punți de hidrogen. În mod normal, doar una din cele două catene a ADN sunt transcrise pentru sinteza ARN. Deoarece creșterea lanțului ARN este complementar la această catenă numită **matriță**, sau **catena antisens**, transcriptul are aceeași direcție 5'- 3' și secvențele de baze azotate (cu excepția U care înlocuiește T) sunt identice cu catena ADN opusă, nonmatriță numită **catena sens** sau

codificatoare care nu se transcrie. Pentru recunoașterea secvențelor de baze azotate a unei gene se obișnuiește să se arate doar secvențele ADN de pe catena sens.

Genele care conțin informația genetică pentru sinteza ARN_m ce va fi translat în proteine și enzime specifice sunt denumite **gene structurale** (fig. 2.10).

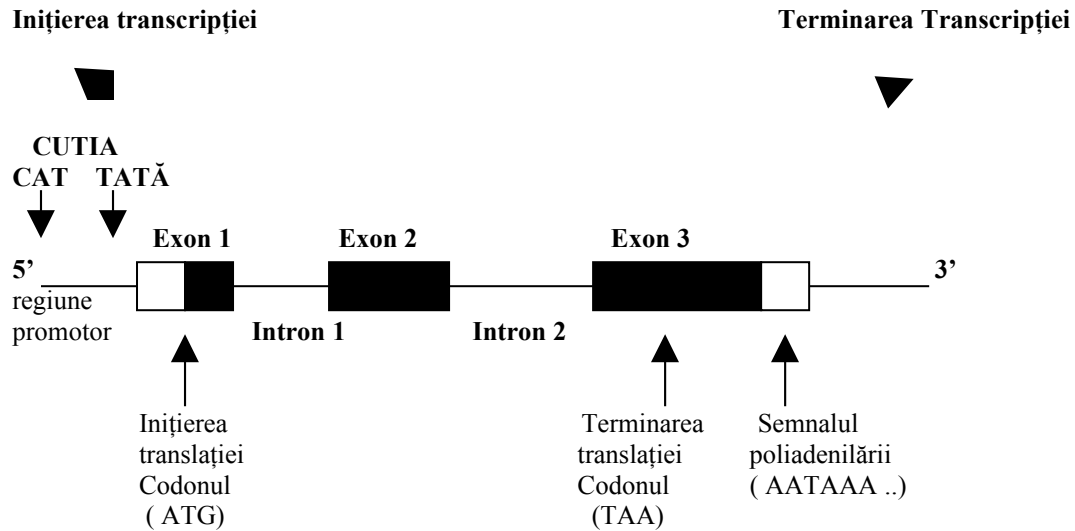


Fig. 2.10. Structura tipică a unei gene structurale umane

Gena structurală la eucariote este alcătuită din două regiuni: o regiune transcriptibilă și una de reglare: promotorul. Regiunea transcriptibilă la marea majoritate a genelor structurale este discontinuă (spliced genes). Această discontinuitate rezultă din alternanța exonilor (secvențe de nucleotide care codifică aminoacizii din proteine) și a intronilor (secvențe mai lungi de nucleotide noninformaționale care debutează cu dinucleotidele GT și se termină cu dinucleotidele AG. La capătul 5' al regiunii transcriptibile, adiacent primului exon, se găsește codonul universal de inițiere, ATG de pe catena sens.

Promotorul este un fragment din macromolecula de ADN format din 200 pb situate tot în extremitatea 5' a genei structurale, în fața codonului ATG și servește inițierii transcripției. Elementele promotorului cuprind următoarele secvențe ADN:

- **cutia TATA**, sau cutia Hogness, adesea secvența TATAAA ori o variantă situată la o distanță de aproximativ 25 pb în amonte (-25) față de locul de inițiere a transcripției. Legarea corectă la nivelul TATA a factorului de transcripție specific și a ARN-polimerazei II permite sinteza normală a capătului 5' a ARN_m **precursor**.

- **cutia GC** este prezentă în multe gene inclusiv genele esențiale (housekeeping genes) conținând variante ale **secvenței consens** GGGCGGG.

- **cutia CAAT** (sau cutia CAT), situată la o distanță de –80 pb în fața codonului de inițiere și este cea mai puternică determinantă a eficienței promotorului.

Aceste elemente ale promotorului cu secvențe scurte acționează ca semnale de recunoaștere pentru factorii de transcripție ubicvitari care include genele HOX, PAX și genele proteinelor fixatoare de Zn (zinc finger genes) și care se leagă de ADN pentru a ghida și activa polimeraza.

Genele homeotice (HOX, gr. “homoios” = similar, asemănător) conțin o secvență similară de 180 pb care se crede că sunt caracteristice pentru genele implicate în controlul dezvoltării spațiale a segmentelor organismului. Proteinele codificate de aceste gene conțin un homeodomeniu alcătuit din 60 de aminoacizi. Aceste proteine sunt factori de transcripție ce specifică diferențierea celulară. La om s-au identificat patru grupe de gene HOX:

Tabelul 2.1.

privind grupele de gene HOX la om

Grupa	Numărul de gene	Localizarea cromozomială
HOX A (= HOX 1)	11(1-7, 9-11,13)	7P
HOX B (= HOX 2)	9 (1-9)	17q
HOX C (= HOX 3)	9 (4-6, 8-13)	12q
HOX D (= HOX 4)	9 (1, 3, 4, 8-13)	2q

A se observa că genele HOX care poartă același număr sunt paraloage, de exemplu HOX D 13 prezintă o omologie mai mare cu HOX A 13 și HOX 13 decât cu alți membrii ai grupului HOX D.

În fiecare grup HOX există o corelație lineară directă între poziția genei și expresia temporală și spațială, o observație care dovedește că aceste gene joacă un rol crucial în morfogeneza timpurie.

*Mutații în gena HOX 13 acum se știe că rezultă într-o rară anormalitate a dezvoltării brațului cunoscut sub numele de **sinpolidactilie**, având o moștenire autozomal dominantă. Se caracterizează prin adăugarea unui deget între degetele trei și patru care sunt unite.*

Având în vedere că sunt 38 de gene HOX este surprinzător că nu s-au găsit alte sindroame sau malformații atribuite mutațiilor în genele HOX. O posibilă explicație ar fi că cele mai multe mutații ale acestor gene sunt atât de devastatoare încât embrionul nu poate supraviețui.

Genele PAX (paired-box) sunt formate dintr-o secvență ADN care codifică aproximativ 130 aminoacizi. Aceste proteine de circa 130 aminoacizi se leagă de ADN și au rol de factori de control ai transcripției, jucând un rol important în dezvoltarea normală a organismului.

S-au identificat 9 gene PAX; pierderea funcției în urma mutației genelor PAX 3 și PAX 6 cauzează sindromul Waardenburg tipul 1 și respectiv aniridia. Sindromul Waardenburg tipul 1 manifestă o moștenire dominant autozomală caracterizată prin pierderea senzorieurală a auzului, zone de depigmentare și iris heterocrom. Aniridia este partea dominantă a sindromului WAGR care se datorează unei deleții contigue a locusului PAX 6 de pe cromozomul 11p13.

***Genele “Zinc-finger”** (genele proteinelor fixatoare de Zn) codifică sinteza proteinelor ce formează complexe cu ionii de Zn, ele având roluri importante în reglarea dezvoltării organismului. Gena GL13 de pe cromozomul 7 este implicată în tulburări de dezvoltare; deleții largi ori translocatii ce implică gena GL13 cauzează cefalopolisindactilia Grieg care se caracterizează prin anormalități ale capului, picioarelor și mâinilor cum ar fi polidactilia și sindactilia.*

***Genele T-box (TBX)** sunt răspândite peste tot în genomul uman cu anumite familii de gene formând mici grupuri de gene. Unul din aceste grupuri de pe cromozomul 12 conțin genele TBX3 și TBX5. Pierderea funcției datorită mutațiilor în gena TBX5 cauzează sindromul Holt-Oram. Această tulburare autozomal dominantă este caracterizată prin anormalități congenitale ale inimii, cea mai notabilă fiind defecte ale septului atrial și defecte ale brațelor care se poate manifesta de la o ușoară hipoplazie a degetului mare până la absența antebrățelor.*

ADN este copiat cu fidelitate în ARN_m și la fel ca ADN-polimeraza și ARN-polimeraza este lipsită de “spirit creator”. Ea funcționează ca o mașină de copiat, transcriind cu exactitate secvențele ADN în secvențe ARN_m în trei etape: inițierea la nivelul promotorului, alungirea și terminarea transcripției când ARN-polimeraza recunoaște situl de terminare a secvenței din ADN ce trebuie transcrisă (proteina rho), rezultând molecule primare de ARN_m , adică ARN_m precursor înainte ca moleculele de ARN_m să părăsească nucleul, ele suferă niște modificări numită **procesare post-transcripțională a ARN_m** în care ARN_m precursor devine ARN_m matur. Acest proces are loc în două faze:

a.- ARN_m precursor care a copiat informația genetică a genei structurale conține atât exonii cât și intronii transcriși. Apoi, tot în nucleu are loc procesul de prelucrare, prin care secvențele modificatoare, intronii sunt excizați iar exonii noncontingui sunt ansamblați (lipiți) formând un ARN_m matur mai scurt, proces numit joncțiunea exonilor sau “matisarea” exonilor sau încă reacția “splicing” (fig. 2.11.). Un nivel de complexitate suplimentară se adaugă procesului de transcripție, prin matisarea alternativă a exonilor rezultând diferite combinații ale

ARN_m matur care vor fi traduși în proteine. Ansamblul de proteine codificate de genomul uman sau proteomul, poate fi mult mai vast decât ansamblul genelor.

b. – Modificarea celor două extremități ale ARN_m: curând după transcripție, ARN_m nativ este modificat prin adăugarea la capătul 5' al moleculei a unor nucleotide metilate (7-metil-guanozină) aranjate într-o conformație specială numită “cap” care facilitează transportul ARN_m în citoplasmă și atașarea lui la ribosomi cât și protecția transcriptului ARN de degradarea lui de către exonucleazele celulare.

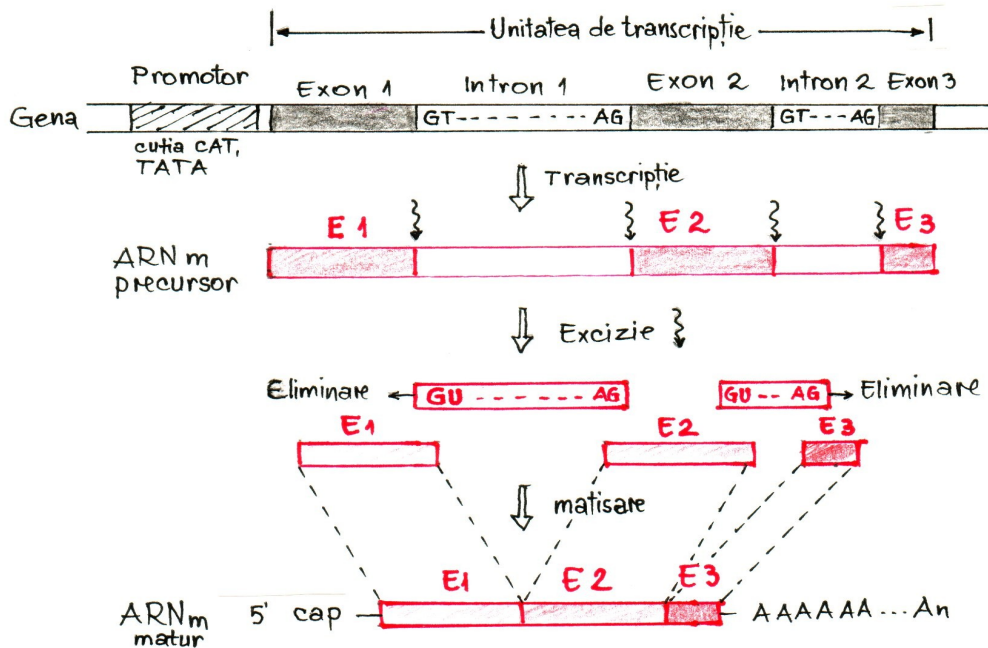


Fig. 2.11. Matisarea ARN_m implică clivajul endonucleolitic și îndepărtarea segmentelor intronice ale ARN apoi joncțiunea segmentelor exonice.



Desprinderea ARN_m la capătul 3' de matricea ADN implică atașarea a circa 200 de nucleotide ce conțin adenină sau complexul poli-A. Adăugarea acestui capăt poli-A la transcriptul ARN la un sit în aval de o secvență specifică de 6 nucleotide (AAUAAA) facilitează transportul moleculelor de ARN_m în citoplasmă și determină o rezistență mai mare a ARN_m la digestia exonucleazelor, funcții similare cu a capătului 5' “cap”.

2.3.2. Translația

După transcripția și transmisia mesajului genetic din ADN nuclear în citoplasmă,

secvența nucleotidelor din ARN_m este convertită într-o secvență specifică de aminoacizi în proteină. Procesul se numește **translație**, întrucât “limbajul” nucleotidelor este tradus în “limbajul” celor 20 tipuri de aminoacizi (fig. 2.12.). Catenele polipeptidice sunt sintetizate prin aranjarea riguroasă a aminoacizilor într-o anumită ordine; ea este asigurată de către **codul genetic**, un sistem de corespondențe dintr-o anumită secvență de trei nucleotide (codon) din ARN_m și fiecare din cei 20 de aminoacizi. Codul genetic este un fel de dicționar bilingv “nucleotide – aminoacizi”.

ARN_m matur migrează din nucleu în citoplasmă unde se asociază cu **ribozomii**, locul sintezei proteice. Ei sunt alcătuiți din două subunități formați din ARN_r și proteine specifice ribozomului. În ribozomi ARN_m formează matrita pe care se formează o secvență specifică de aminoacizi. În citoplasmă există o altă formă de ARN numit **ARN de transfer** sau ARN_t (fig. 2.13.). Pentru încorporarea aminoacizilor în catena polipeptidică, aminoacizii trebuie mai întâi activați în prezența ATP și a unei enzime specifice, aminoacil- ARN_t -sintetaza.

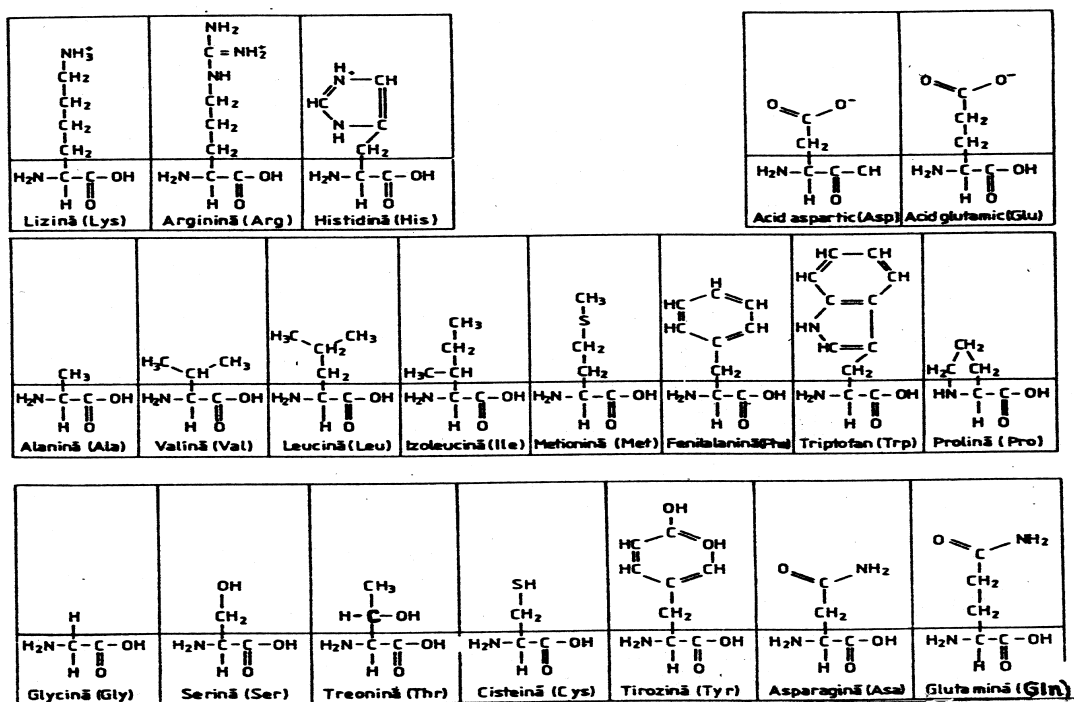


Fig. 2.12. Structura celor 20 de aminoacizi care intră în compoziția proteinelor.

Există 20 de enzime pentru fiecare din cei 20 de aminoacizi esențiali. Fiecare enzimă recunoaște specific un anumit aminoacid și după activare, îl transferă pe ARN_t corespunzător lui, formând un complex aminoacid-enzimă- ARN_t , care se dirijează spre ribosomi. Formarea ribosomului activ reprezintă și momentul **inițierii translației**. ARN_m se fixează pe subunitatea mică a ribosomului cu codonul inițiator AUG aflat la capătul 5'. În dreptul acestui codon se

atașează primul ARN_t care are anticodonul UAC (complementar codonului inițiator) și poartă aminoacidul metionină.

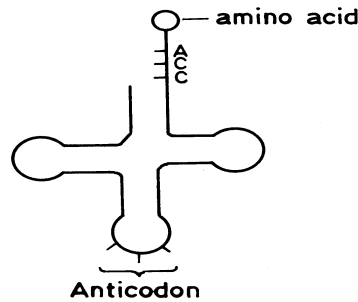


Fig. 2.13. ARN de transfer

Apoi se fixează unitatea mare a ribosomului pe care se află două situs-uri (lăcașe) numite P (peptidil) și A (aminoacil). Primul ARN_t se așează direct în poziția P, apoi al doilea ARN_t corespunzător codonului din ARN_m se așează în poziția A.

Ribosomul înaintează cu trei nucleotide (cadru de lectură), el se mișcă de-a lungul ARN_m în maniera unui fermoar; primul ARN_t este eliberat din poziția P care va fi ocupat de al doilea ARN_t. În acest moment aminoacidul 1 se leagă peptidic de aminoacidul 2, în prezența peptidil-transferazei; astfel începe sinteza proteinei (fig. 2.14.).

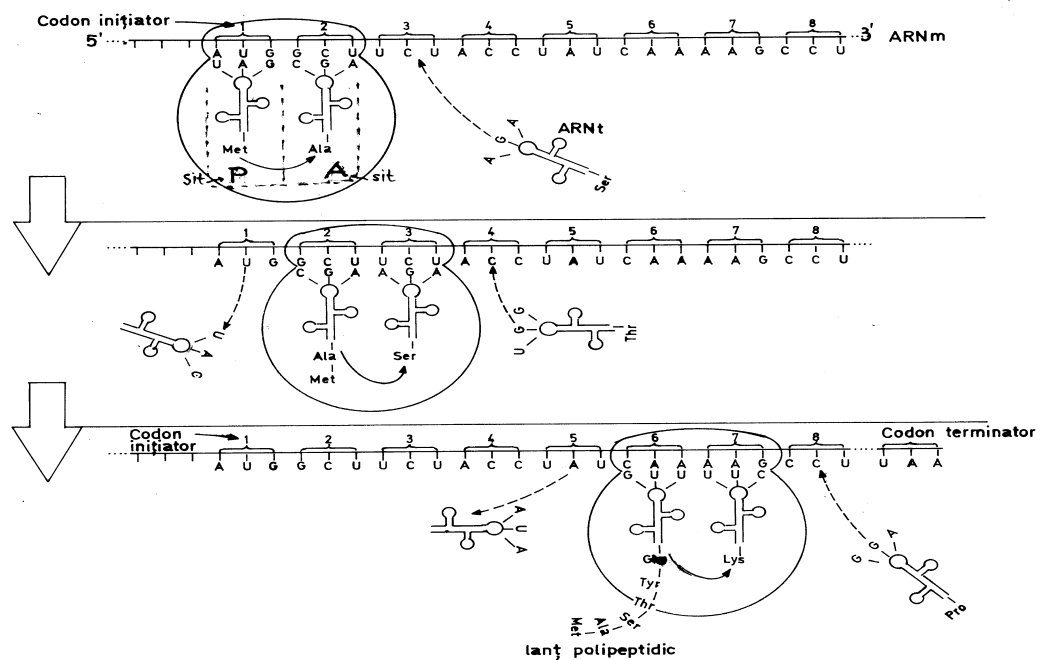


Fig. 2.14. Sinteza proteinelor

Urmând același mecanism, prin deplasarea ribosomului în lungul catenei de ARN_m, se produce creșterea sau **elongația** lanțului polipeptidic.

Pe măsura avansării unui ribosom, alți ribosomi pot începe lectura mesajului din ARN_m formându-se un polisom, care va sintetiza mai multe molecule proteice identice.

Terminarea sintezei se face în momentul în care pe molecula de ARN_m apare un codon de terminare (UAA, UAG sau UGA) care nu semnifică nici un aminoacid. Ribosomul se desprinde de pe ARN_m și se desface în cele două componente. ARN_m se dezintegrează iar proteina sintetizată se organizează spațial pentru a deveni biologic activă.

O singură genă poate fi transcrisă în mii de molecule de ARN_m și fiecare ARN_m poate fi translat în mii de polipeptide. O hematie, de exemplu, conține 5×10^8 copii a lanțului β al hemoglobinei, dar celula precursoră nucleată are doar două copii ale genei lanțului β .

2.3.3. Procesarea post-translațională

În afara mecanismelor care controlează sinteza proteinelor la nivelul transcripției și translației, există alte mecanisme de reglare ce intervin după translație. Secvența aminoacizilor determină forma și funcția proteinelor. Forma proteinei este modificată ulterior într-un fel sau altul astfel că-i modifică funcția, dar aceste schimbări nu sunt controlate de codul genetic și se numesc modificări post-translaționale.

De exemplu: formarea insulinei din sulină, a trombinei din protrombină, a fibrinei din fibrinogen, formarea unor punți disulfidice covalente între cisteină, introducerea unor molecule sau radicali noi (iod la molecula de tirozină și formarea tiroxinei, etc.). Prin aceste modificări se produce o activare a proteinelor, care devin astfel funcționale. În cazul maturării multor proteine se observă un clivaj substanțial al polipeptidelor incluzând proteine plasmatice, hormoni, neuropeptide, factori de creștere. În plus, în anumite cazuri o singură moleculă de ARN_m poate specifica mai mult de un lanț polipeptidic funcțional, ca rezultat al clivării proteolitice a unei polipeptide precursoră de mari dimensiuni.

2.4. Codul genetic

Informația genetică este înscrisă în ADN sub forma unei secvențe de patru nucleotide (A, G, T și C); ea este tradusă în proteină, prin așezarea secvențială a celor 20 de aminoacizi. Întrucât există o colinearitate între structura genei, ca secvență definită de nucleotide, și cea a proteinei pe care o determină se poate conchide că celulele posedă un sistem de corespondență între nucleotidele din ADN și aminoacizii din proteină. Acest sistem de echivalențe, în care la o

anumită secvență de nucleotide (codon) va corespunde un anumit aminoacid prezent în proteină, se numește **cod genetic**.

Prin combinarea celor patru tipuri de baze azotate rezultă 64 de codoni ($4^3 = 64$), dintre care 61 codifică cei 20 de aminoacizi iar trei sunt codoni terminatori (fig. 2.15.).

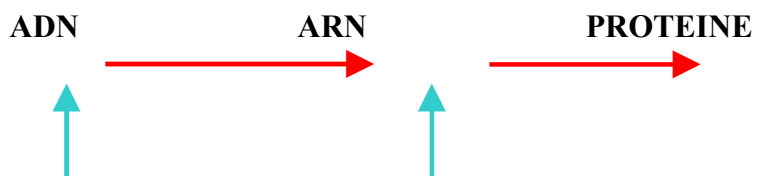
Codul genetic prezintă următoarele caracteristici:

- este **universal**, adică cu mici excepții este identic la toate speciile;
- este **degenerat**: toți aminoacizii cu excepția metioninei și a triptofanului sunt codificați de mai mulți codoni;
- este **nesuprapus**: doi codoni n-au nucleotide comune;
- nu are **virgule**: parcurgerea codului se face fără pauze;
- este lipsit de **ambiguitate** deoarece unui codon dat nu-i corespunde decât un singur aminoacid, totdeauna același.

		A doua nucleotidă					
		U	C	A	G		
Prima nucleotidă a codului 5'	U	UUU } Fenil- UUC } alanină UUA } UUG } Leucină	UCU } UCC } Serină UCA } UCG }	UAU } Tirozină UAC } UAA Stop UAG Stop	UGU } Cisteină UGC } UGA Stop UGG Triptofan	U C A G	A treia nucleotidă 3'
	C	CUU } CUC } Leucină CUA } CUG }	CCU } CCC } Prolină CCA } CCG }	CAU } Histidi- CAC } na. CAA } Glutami- CAG } nă	CGU } CGC } Arginină CGA } CGG }	U C A G	
	A	AUU } Izo- AUC } leucină AUA } AUG Metionină	ACU } ACC } Treonină ACA } ACG }	AAU } Aspara- AAC } gină AAA } Lizină AAG }	AGU } Serină AGC } AGA } Arginină AGG }	U C A G	
	G	GUU } GUC } Valină GUA } GUG }	GCU } GCC } Alanină GCA } GCG }	GAU } Acid GAC } aspartic GAA } Acid GAG } glutamic	GGU } GGC } Glicină GGA } GGG }	U C A G	

Fig. 2.15. Codul genetic ARN.

Relațiile complexe dintre ADN, ARN și proteine poate fi prezentat după cum urmează:



Proteine specializate catalizează atât sinteza ARN cât și pe cea a ADN. Fluxul ciclic de informație are loc în toate celulele și s-a numit **dogma centrală** a biologiei moleculare.

În timp ce ADN stochează informația pentru sinteza proteinelor și ARN îndeplinește instrucțiunile codificate în ADN, proteinele sunt responsabile pentru cele mai multe activități biologice, iar sinteza lor reprezintă esența activității celulare.

2.5. Proteinele

Proteinele ocupă un loc central în dezvoltare și în structura organismelor.

- **enzimele** – reglează transformările organice, atât sintezele (anabolism) cât și degradările (catabolism). Poartă numele de catalizatori.

- **proteinele structurale** – formează ”armătura” și tramele (citoscheletul celulei) spațiilor intracelulare în care celulele se scaldă. Altele contribuie la formarea acestei rețele de

comunicare chimică care asigură legătura dintre celule și organe, și prin informația constantă a părților, permite menținerea ansamblului într-o stare stabilă numită **homeostazie**. Diverse tipuri de proteine participă la formarea acestei rețele. Unele dintre acestea cum sunt **hormonii**, constituie **semnalele**. Altele formează **receptorii** care recunosc semnalele. Astfel activați, receptorii declanșează o serie de reacții pentru a răspunde la informația pe care au primit-o.

Nu toate semnalele și toți receptorii reprezintă substanțe proteice. Poate fi vorba de alte molecule, cum ar fi polizaharide sau de lipide cum ar fi prostaglandinele. Semnalele și receptorii pot și ele să aibă o structură complexă cu o parte proteică și alta nonproteică.

- **anticorpii** – reprezintă sistemul defensiv cu rol în apărarea organismului la agresiunea externă la care-i supus. Aceste molecule sunt controlate și sintetizate de gene.

2.6. Reglajul genetic

Genele codifică secvențele aminoacizilor care formează mii de proteine din care sunt alcătuite organismele. Proteinele creează sistemul osos, muscular, endocrin, digestiv, sistemul imun și cel mai important pentru comportament, sistemul nervos. Genele nu codifică în mod direct comportamentul, ci variații ale ADN, creează diferențe în aceste sisteme fiziologice ce pot afecta comportamentul.

Genele nu promovează orbește produsul lor, adică proteinele. Când produsele genelor sunt necesare celulei, se sintetizează multe copii ale ARN_m astfel, rata sintezei ARN_m este scăzută. Chiar prin citirea acestei fraze se modifică rata transcripției genelor pentru sinteza neurotransmițătorilor. Pentru că ARN_m are o existență doar de câteva minute și apoi nu mai este

translat în proteine, modificarea ratei de transcripție a ARN_m este folosită pentru controlul genelor.

În anumite cazuri, intronii – părți ale genelor care sunt transcriși în ARN dar apoi matisați înainte ca ARN_m să părăsească nucleul – reglează transcripția genei. Singura funcție a multor gene este de a regla transcripția altor gene mai degrabă decât să codifice pentru proteine. Fig. 2.16. înfățișează felul în care funcționează reglarea genetică. Multe gene includ secvențe reglatoare care în mod normal blochează gena pentru a fi transcrisă. Dacă o moleculă specifică se leagă de secvența reglatoare, aceasta va derepresa gena, eliberând-o pentru transcripție.

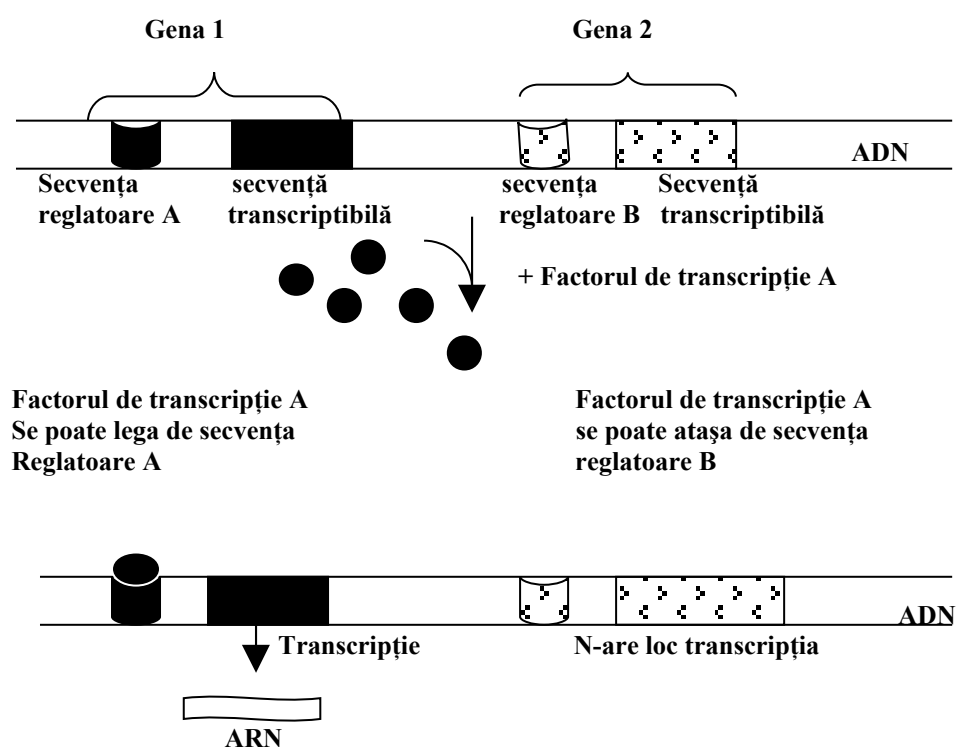


Fig. 2.16. Expresia transcriptibilă a unei gene este controlată de către un factor de transcripție care se leagă de o secvență reglatoare specifică. În realitate, acționează concertat o mulțime de factori de transcripție pentru a controla expresia unei anumite gene la nivelul promotorului.

De cele mai multe ori, reglarea genei implică mai multe mecanisme care acționează ca un comitet votând asupra creșterii ori descreșterii transcripției. Adică, mai mulți factori de transcripție acționează concertat pentru reglarea ratei de transcripție specifică ARN_m . Mecanisme similare conduc de asemenea la modificări ale dezvoltării pe termen lung. Întrebarea cheie asupra dezvoltării este, cum are loc diferențierea; începem viața ca o singură

celulă și ajungem la trilioane de celule, toate având același ADN dar cu o mulțime de funcții diferite. Anumite aspecte de bază a dezvoltării sunt programate în gene. De pildă, noi avem 38 gene homeotice (Hox-gr.”homoios”=similar, asemănător) ce conține o secvență similară (homeobox), formată din 180 pb și localizată la capătul 5', la majoritatea animalelor. Ele manevrează și corelează sincronizarea dezvoltării diferitelor părți ale corpului. Cu toate acestea, în cea mai mare parte, dezvoltarea nu depinde în exclusivitate de gene. De pildă, o mie de diferite molecule trebuie să fie sintetizate într-o secvență specifică într-o jumătate de oră cât durează ciclul de viață a unei bacterii. Se presupune că această sinteză secvențială este programată genetic, adică cu gene programate să intre în funcție la momentul potrivit. Cu toate acestea, secvențele etapelor nu sunt programate în ADN. Mai degrabă, ratele transcripției ADN depind de producția transcripției anterioare a ADN și de experiență.

Să luăm în considerație alt exemplu: când păsările cântătoare sunt expuse pentru prima oară la cântecul speciei lor, experiența determină modificări în expresia unui set de gene din celulele creierului ce codifică proteine care reglează transcripția altor gene din neuronii creierului anterior păsărilor cântătoare.

O nouă și captivantă tehnologie este capabilă de a evalua în mod simultan gradul de expresie a mii de gene. Această tehnologie poartă numele de „DNA chips” și se folosesc pentru a crea instantanee a expresiilor coordonate a mii de gene ca răspuns la agenții de mediu: droguri, sau în experiențe cum ar fi învățarea sau dezvoltare.

Studiile privind ADN își îndreaptă atenția asupra manipulării mediului cum ar fi influența drogurilor, studii care vor conduce la alte cercetări ca interacțiunile dintre variațiile genetice și de mediu ca diferențe între indivizi ce se observă în expresia genei ca răspuns la manipulările mediului.

Problema esențială este că o mulțime de gene reglează transcripția a altor gene ca răspuns atât la mediul intern cât și la cel extern. Acum se crede că mult mai mult ADN este investit în genele reglatoare decât în genele structurale care codifică pentru proteine.

Cu toate că genetica comportamentului s-a preocupat în primul rând de genele structurale, metodele sale sunt la fel de adecvate pentru detectarea variațiilor genetice care se ivesc din reglarea genei. De exemplu, gemenii identici vor avea gene identice pentru procesele reglatoare genetice care vor fi codificate în ADN în momentul concepției. Modificările rezultate în reglarea genei ca răspuns la influența mediului, poate să difere pentru gemenii identici și vor fi atribuite pe bună dreptate mediului.

2.7. Cromozomii

Progresele din domeniul citologiei, studiul celulei și a componentelor celulare, a condus la o realizare majoră în înțelegerea naturii fizice a eredității. Cromozomii sunt structuri celulare dinamice și constante, cu funcții citologice și genetice esențiale. Cromozomii eucariotelor sunt constituiți din **cromatină**, nume colectiv dat cromozomilor în interfază, despiralizați. În interfază, cromatina are rol în transmiterea informației genetice de la o moleculă de ADN la alta, precum și de la ADN la ARN_m. Cromatina reprezintă un complex, alcătuit din ADN, histone, proteine nehistonice și puțin ARN cât și ioni de calciu și magneziu care formează cromozomii. Există sub două forme: **densă** (heterocromatină) și cromatină **dispersată** (eucromatină). ADN-ul din eucromatină este format în special din secvențe nucleotidice unice, dar și din secvențe repetitive care servesc ca situsuri de inițiere și de stopare a transcripției, precum și ca puncte de împachetare pentru menținerea structurii cromozomiale în timpul diviziunii celulare. ADN heterocromatic este format în mare parte din ADN repetitiv.

Proteinele cromozomiale sunt **histone**, proteine bazice și conțin peste 20% aminoacizi bazici, în special arginină și lizină. Se cunosc patru tipuri de histone: H₁, H₂, H₃ și H₄. Histonele au rol în stabilitatea dublului helix de ADN, represarea transcripției genelor prin legarea lor de ADN. Proteinele cromozomiale nehistonice sunt proteine acide, bogate în acid glutamic și acid aspartic. Ele îndeplinesc rolul de reglatori ai transcripției genice.

Datorită marilor progrese realizate în ultimele decenii avem o nouă imagine a organizării cromatinei. Ea este formată din subunități repetate, numite **nucleozomi**. Un nucleozom este o structură cilindrică, turtită, alcătuită din 8 molecule de histone globulare, (un octamer) 2 (H₂A + H₂B + H₃ + H₄). În jurul acestui nucleu se desfășoară ADN-ul. Segmentul ADN dintre doi nucleozomi succesivi are o lungime variabilă de câteva zeci de perechi de nucleotide și este asociat cu histone H₁; acestea sunt situate la exterior deoarece protejează, mai bine decât celelalte tipuri de histone, ADN-ul de atacul ADN-azelor, având și un rol structural. Aceste structuri globulare sunt dispuse regulat și legate între ele prin filamente de ADN internucleosomal, realizând în ansamblu aspectul unui “colier de perle”. Fibrele mai groase (cu diametrul de 250-300 Å) se formează prin spiralizarea în “solenoid” a fibrelor subțiri. Pornind de la ADN, condensarea generală este de circa 7000 ori până la 250.000 de ori în cromozomul metafizic. Așa se explică cum moleculele de ADN extinse de la nivelul cromozomilor umani având o lungime totală de aproximativ 2 m/celulă, pot fi adăpostite la nivelul celor 46 de cromozomi a căror lungime totală este de până la 220 μm. La începutul diviziunii (profază) fibrele de cromatină realizează o nouă spiralizare, mult mai intensă, se plicaturează, se condensează, devenind vizibile sub formă de cromatide și cromozomi. Fiecare cromatidă este

alcătuită dintr-o **singură moleculă de ADN**, continuă (neîntreruptă nici la centromer), fixată la capete (telomere). Această moleculă de ADN se condensează puternic prin spiralizare și/sau plicaturare, pentru a realiza sub formă de cromatide și cromozomi, **împachetarea regulată** a materialului genetic (ADN), ușurând și **protejând distribuția** (segregarea) sa prin diviziune, în celulele fiice. La sfârșitul telofazei, fenomenele sunt reversibile, întrucât cromozomii se despiralizează și devin filamente de cromatină.

Cromatidele au în lungul lor o structură heterogenă sub forma unor **benzi**. Ele sunt determinate de: tipul și cantitatea de ADN, interacțiunea ADN cu proteinele cromozomiale, gradul de condensare. Distribuția benzilor este precisă, specifică fiecărui cromozom și identică la toți indivizii speciei. Cromozomii din cariotipul uman aflați în metafază conțin 400 benzi, în prometafază 900 benzi, iar în profază 1700 benzi.

În funcție de tehnica folosită se pot evidenția următoarele tipuri de benzi cromozomiale:

- G – prin colorarea Giemsa;
- Q – se colorează cromozomii metafizici cu quinacrină (substanță fluorescentă);
- C – se evidențiază cromatina constitutivă din vecinătatea centromerilor prin denaturare termică;
- R – se pun în evidență benzile ce au dispoziție inversă față de benzile G și Q. Benzile G și Q au o dispoziție identică (se suprapun).

Există și alte tipuri de benzi cum ar fi benzile din regiunile telometrice, la extremitatea brațelor cromozomale, așa-numitele benzi T.

Fiecare braț cromozomal este constituit din regiuni, una sau mai multe, și fiecare regiune este formată din benzi succesive colorate sau necolorate, în funcție de tehnica folosită. Ca atare nu există regiuni nebandate (fig. 2.17). Un cromozom metafizic este format din două cromatide surori unite la nivelul centromerului. Regiunea centromerică a cromozomului mitotic este formată din constricția primară care unește cele două cromatide surori și de doi **kinetocori**. Kinetocorii sunt situsurile de ancoraj a cromatidelor de microtubulii fusului de diviziune. Centromerul are poziția constantă în fiecare cromozom și constituie unul din markerii citogenetici caracteristici pentru identificarea cromozomilor.

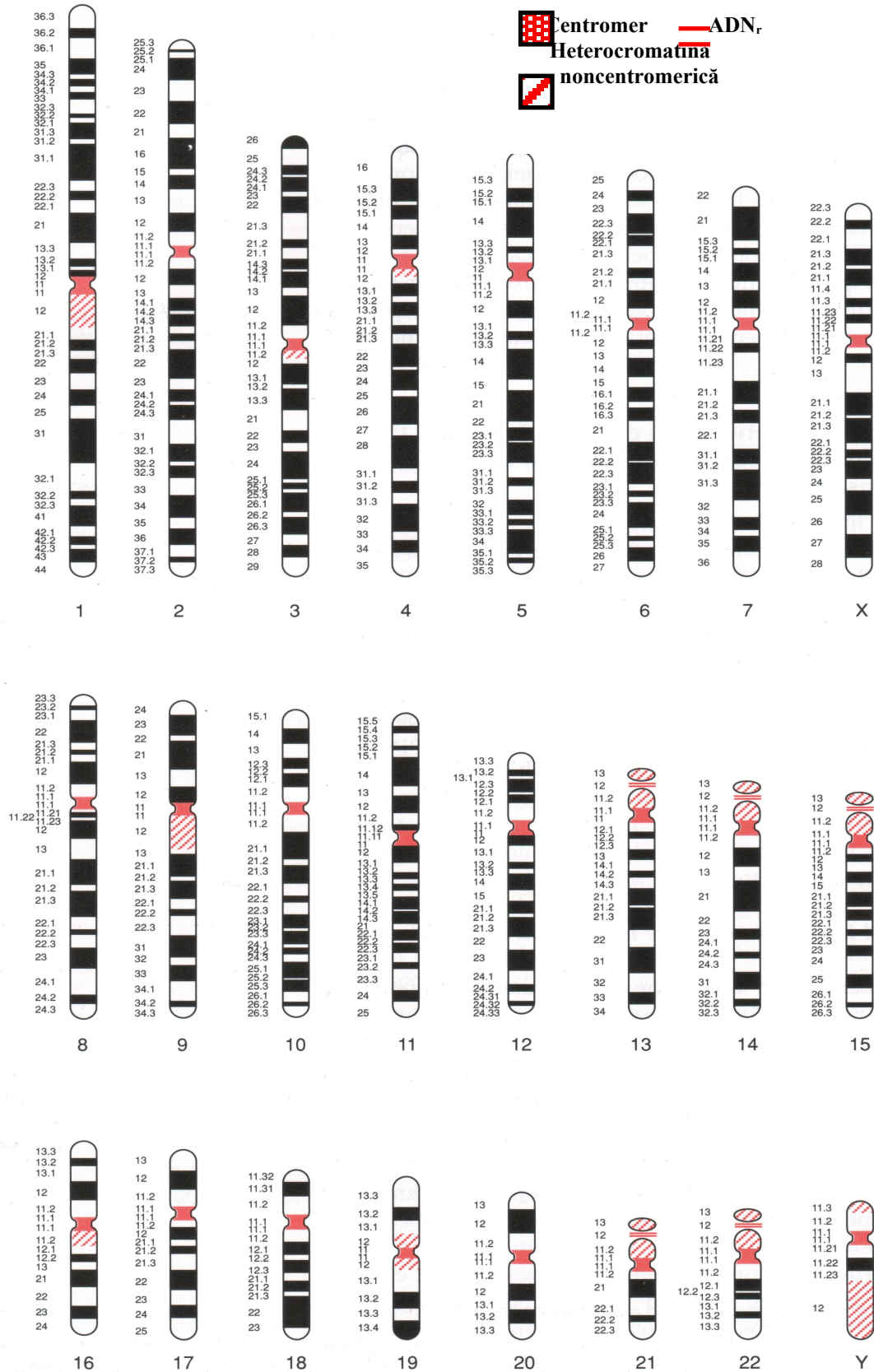


Fig. 2.17. Cariotipul uman.

În funcție de poziția centromerului la om, există trei tipuri de cromozomi: - **metacentrici** cu centromerul situat median; - **submetacentrici** cu centromerul situat submedian spre capătul brațelor scurte; - **acrocentrici** cu centromerul localizat foarte aproape de capătul brațelor scurte. Acrocentricii pot prezenta sateliți (formațiuni mici, rotunde situate la extremitatea anumitor cromozomi (D și G) legați de corpul cromozomului printr-un filament subțire ce conține genele care codifică ARNr 18 S și 28 S (fig. 2.18.).

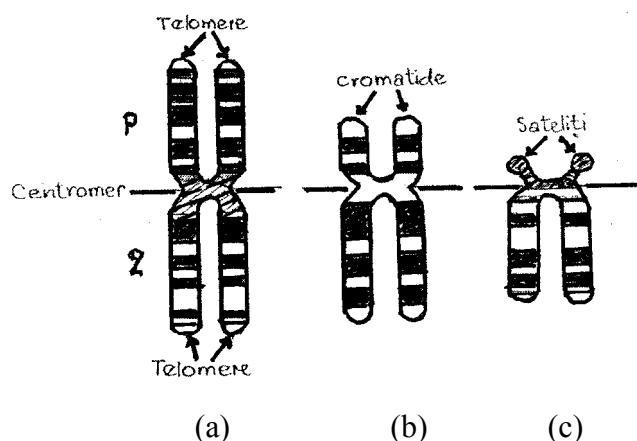


Fig. 2.18. Tipuri de cromozomi: (a) Metacentrici; (b) Submetacentrici; (c) Acrocentrici

Tot în funcție de poziția centromerului, cromozomul are două brațe: unul scurt notat cu **p** și altul lung notat cu **q**. Capetele brațelor (cromatidelor) cromozomiale se numesc telomere și îndeplinesc următoarele funcții:

- sunt asociate cu membrana nucleară
- au rol în organizarea cromatinei și facilitează inițierea împerecherii cromozomilor în meioză;
- intervin în replicarea cromozomilor.

Cariotipul uman (totalitatea cromozomilor unui individ sau grup de indivizi, populație sau specie, ordonați după criterii precise: lungime, poziția centromerului, constricții secundare, sateliți, numărul și poziția benzilor) normal conține 23 de perechi de cromozomi, 22 de perechi sunt autosomi, iar o singură pereche sunt cromozomi de sex (heterozomi): **XX** la femeie și **XY** la bărbat. Celulele somatice, adică totalitatea celulelor corpului în afară de cele sexuale, conțin două seturi de cromozomi, unul de la mamă (23 cromozomi) și altul de la tată (23 cromozomi).

Cromozomii unei perechi, cu origine dublă, nu sunt identici ci similari sau omologi. Pe baza a trei parametrii: lungimea cromozomilor, poziția centromerului și prezența sau absența sateliților, cromozomii umani sunt împărțiți în 7 grupe.

CAPACITATEA COGNITIVĂ GENERALĂ

Capacitatea cognitivă generală este una dintre cele mai studiate domenii din genetica comportamentului. Aproape toate aceste cercetări genetice sunt bazate pe un model, numit **modelul psihometric**, care consideră aptitudinile cognitive ca fiind organizate în mod ierarhic (Carroll, 1993) de la teste specifice la factori principali (generali) și de aici la capacitatea cognitivă generală, adesea numită **g**.

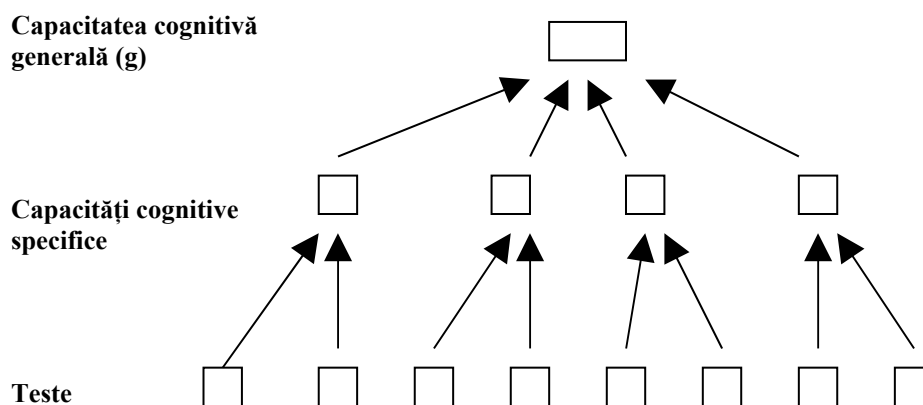


Fig. 3.1. Modelul ierarhic al capacităților cognitive

Există sute de teste ce privesc diferite (diverse) abilități cognitive, cum ar fi capacitatea verbală, capacitatea spațială, memoria și viteza de procesare (prelucrare a informației).

Expresia "**capacitatea cognitivă generală**" sau **g**, este preferabilă cuvântului **inteligentă** pentru că ultimul are multe semnificații în psihologie și în limbajul general (Jensen, 1994).

Majoritatea oamenilor sunt familiarizați cu testele de inteligență adesea numite C.I. (coeficient de inteligență). Aceste teste evaluează în mod specific mai multe capacități cognitive care realizează un scor total ce reprezintă în mod rezonabil indicele pentru **g**. De exemplu, testele de inteligență Wechsler, larg folosite în clinici, include 10 subteste cum ar fi: vocabularul, completarea unei figuri (prin indicarea a ceea ce lipsește din figură), analogii și cuburi colorate pentru a produce un model ce se potrivește cu desenul. În contextul cercetării, **g** este în mod obișnuit derivat prin folosirea unei tehnici ce se numește **coeficient de analiză**

(factor analysis) și apreciază testele în mod diferențiat, potrivit cu contribuția lor la **g**. Această măsurare poate fi considerată ca o medie a corelației unui test cu fiecare din celelalte teste.

Contribuția unui test la valoarea lui **g** este asociată la complexitatea operațională pe care o evaluează (apreciază, estimează): cu cât sunt mai complexe procesele cognitive, cum ar fi raționamentele abstracte cu atât indicii pentru **g** vor avea o superioritate față de procesele cognitive mai puțin dificile cum sunt discriminările senzoriale simple. **g** este cel mai bun anticipator (prezicător) psihologic al realizării educaționale și al succesului profesional (Jensen, 1993). Predicția lui în ceea ce privește succesul profesional crește odată cu complexitatea cognitivă cerută de funcție/meserie.

3.1. Genetica capacității cognitive

Francisc Galton (1822-1911) a realizat primul studiu sistematic asupra moștenirii capacității mentale evaluând aptitudinile unor contemporani eminenți și a rudelor acestora din toate domeniile vieții sociale, indicând că tendința spre eminență este familială și apare mai probabil la rudele apropiate, descrescând o dată ce gradul de rudenie devine mai îndepărtat.

Galton și-a dat seama de o posibilă obiecție că rudele persoanelor eminente împart avantajele sociale, educaționale și financiare. Unul dintre contra-argumentele sale a fost că o mulțime de oameni s-au ridicat la un înalt grad de la o condiție umilă. Cu toate acestea, astfel de contra-argumente nu justifică azi opinia lui Galton că geniile se datorează doar eredității care, predomină enorm asupra influenței mediului. Totuși, lucrarea lui a fost esențială (fundamentală) prin dovedirea gradului de variație (schimbare, diferențe) în comportamentul uman și prin sugerarea că ereditatea stă la baza variației comportamentale. Pentru acest motiv, Galton poate fi considerat părintele geneticii comportamentale. De asemenea, demi-vărul lui Ch. Darwin, a înțeles că evoluția depinde de ereditate și că ereditatea afectează comportamentul uman. Tot el sugerează metodele majore de studiu în genetica comportamentului, familia, gemenii și modelele de adopție, și a condus primul studiu sistematic asupra familiei arătând că trăsăturile de comportament se transmit în familie. Galton a inventat **coeficientul de corelație** (notat cu **r**), una dintre cele mai importante noțiuni în statistica tuturor științelor, pentru a cuantifica gradul de similitudine între membrii familiei.

3.1.1. Capacitatea cognitivă generală

Multe trăsături psihologice reprezintă dimensiuni cantitative, așa cum sunt trăsăturile fizice ca înălțimea, greutatea sau trăsăturile biomedicale, cum ar fi presiunea sanguină. Dimensiunile cantitative sunt adesea distribuite în mod continuu sub binecunoscuta curbă

gaussiană, cu cele mai multe persoane situate la mijloc și indivizii mai puțini la număr către extreme.

Capacitatea cognitivă generală este o dimensiune cantitativă și se desfășoară la nivel familial. De exemplu, părinții cu rezultate superioare la testele de inteligență tind să aibă copii cu rezultate superioare mediei.

Statistica trăsăturilor cantitative necesită descrierea gradului de asemănare a familiei. Cu aproximativ 100 de ani în urmă, Fr. Galton, părintele geneticii comportamentale, a abordat această problemă descriind similitudinea familială pentru trăsături cantitative, dezvoltând o noțiune statistică pe care a numit-o co-relație, folosit apoi pe scară largă ca și coeficient de corelație (notat cu **r**) noțiune cu care psihologii, sociologii și geneticienii sunt de multă vreme familiarizați. El reprezintă gradul de similitudine între valorile găsite la măsurarea unei caracteristici la doi subiecți supuși comparației. Sau mai curând, întrucât este vorba de o noțiune statistică, între valorile găsite într-o întreagă serie de comparații în interiorul perechilor. **Corelația** este de fapt un indiciu a gradului de asemănare care merge de la 0,0 ce indică lipsa asemănării, până la 1,0 indicând o asemănare perfectă.

Corelațiile pentru rezultatele testului de inteligență arată că această asemănare în cadrul familiei depinde de gradul lor de înrudire genetică. Corelația testului de inteligență pentru perechile de indivizi luați la întâmplare din populație este de 0,00. Corelația pentru veri este de aproximativ 0,15; pentru demifrați care au doar un părinte în comun corelația este de circa 0,30. Pentru frați adevărați, care au ambii părinți în comun, corelația este de 0,45, această corelație este similară cu aceea dintre părinți și copii. Rezultatul corelației pentru gemenii fraternali (DZ) este de aproximativ 0,60 iar gemenii identici (MZ) se corelează aproximativ 0,85. Soții și soțiile se corelează aproximativ 0,40 care are implicații în interpretarea corelațiilor la frați și la gemeni.

Schizofrenia și capacitatea cognitivă generală sunt exemple ale unor trăsături complexe care sunt influențate de gene multiple și de către factorii multipli ai mediului. Efectele genelor multiple duc la trăsături cantitative ceea ce reprezintă temelia unei ramuri a geneticii numită **genetica cantitativă**. Modelul genelor multiple explică în mod adecvat asemănările rudelor. Dacă factorii genetici afectează trăsături cantitative, similitudinea fenotipică a rudelor crește odată cu creșterea gradului de înrudire genetică. Rudele de gradul I, părinți, copii au o similaritate genetică de 50%. Cea mai simplă cale de a înțelege această relație este aceea că descendenții părinților moștenesc jumătate din materialul genetic al fiecărui părinte. Dacă un copil moștenește o alelă particulară de la un părinte următorul copil are o șansă de 50% de a moșteni aceeași alelă.

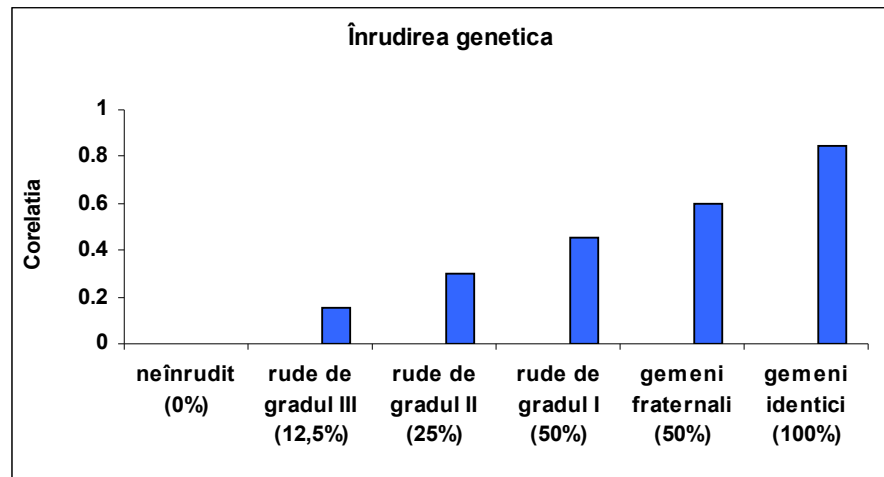


Fig. 3.2. Asemănarea pentru capacitatea cognitivă generală crește odată cu înrudirea genetică.

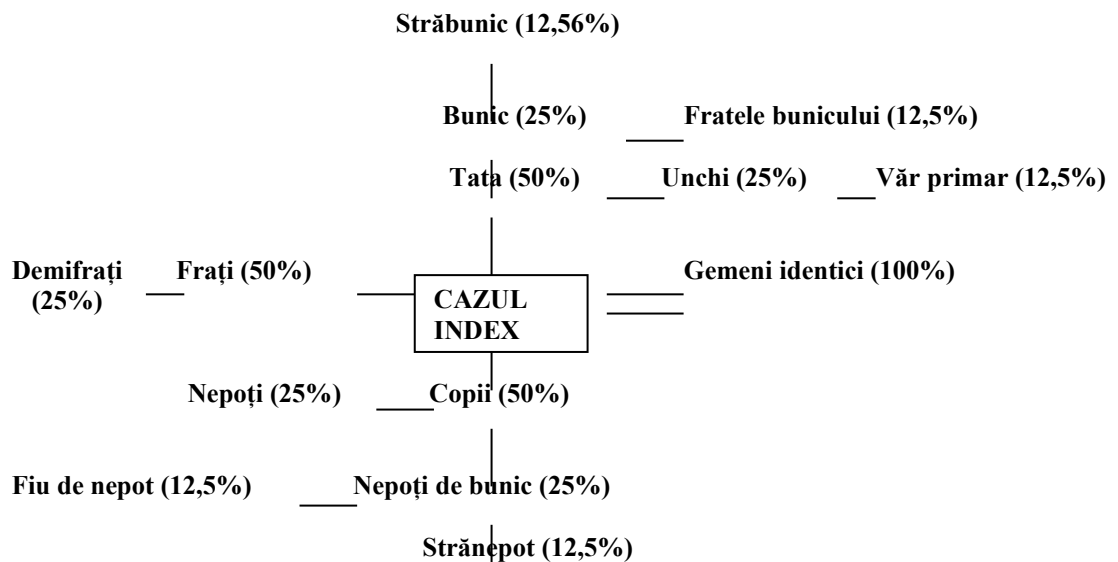


Fig. 3.3. Înrudirea genetică: rudele pe linia bărbătească a cazului index (proband).

Fig. 3.3. ilustrează gradul de înrudire genetică pentru tipurile cele mai obișnuite de rude folosind ca exemplu linia bărbătească. Rudele sunt prezentate în relație cu un individ plasat central, cazul index. Ilustrația se întinde trei generații în urmă și trei generații înainte. Rudele de gradul I (tată-fiu) care au un procent de 50% similitudine genetică sunt fiecare doar la o distanță de o treaptă față de cazul index. Rudele de gradul II (de exemplu: unchi) sunt la o distanță de două trepte și au doar jumătate (25%) similitudine genetică față de rudele de gradul I, iar rudele de gradul III (de exemplu: veri) sunt la trei trepte depărtare și doar cu o similitudine

genetică de 12,5% adică jumătate față de rudele de gradul II. Gemenii identici reprezintă un caz special pentru că ei sunt identici din punct de vedere genetic.

Două experimente ale naturii reprezintă “calul de bătaie” al geneticii comportamentului care clarifică sursele genetice și ambientale ale similitudinii familiale. Unul reprezintă **studiul gemenilor** care, compară gradul de asemănare între gemenii monoziгоți, care sunt identici genetic, cu gradul de asemănare dintre perechile de gemeni fraternali (diziгоți) care, ca și ceilalți frați prezintă 50% similitudine genetică. Al doilea se referă la **studiul adopției**, care separă influențele genetice de cele de mediu. De exemplu, când părinții biologici renunță la copiii lor în favoarea adopției chiar la naștere, orice asemănare dintre acești părinți și copiii lor adoptați poate fi atribuită eredității comune mai degrabă decât mediului comun pe care-l împart cu părinții adoptivi, iar asemănarea dintre adoptivi și copiii lor adoptați este atribuită mediului comun și nu eredității.

Așa cum se va vedea mai departe, rezultatele obținute din studiul gemenilor și a adopției indică faptul că factorii genetici joacă un rol major în similitudinile familiale în cazul schizofreniei și a capacității cognitive. Modelul de moștenire pentru această complexă tulburare cât și pentru dimensiunile continue în cazul abilității cognitive este diferit de cel văzut pentru trăsăturile determinate monogenic (de o singură genă) așa cum a fost cazul în maladia Huntington, PKU sau daltonismul pentru că sunt implicate gene multiple și factori multipli ambientali. Cu toate acestea, esența teoriei geneticii cantitative este că trăsăturile complexe pot fi influențate de o mulțime de gene dar, fiecare genă în parte este moștenită potrivit legilor mendeliene. Metodele geneticii cantitative, în special studiile de adopție și a gemenilor, poate detecta influența genetică în cazul trăsăturilor complexe.

Metodele geneticii cantitative pentru studierea comportamentului uman nu sunt atât de remarcabile sau directe ca și studiile de selecție sau cele referitoare la descendenții **inbred** (animale rezultate prin consangvinizare și care la capătul câtorva zeci de generații devin homozigoți pentru cvasi-totalitatea genelor lor). Studiul comportamentului uman exclude, prin imposibilitatea folosirii populațiilor genetice definite cum este cazul liniilor inbred la șoareci sau să manipuleze mediul experimental, cercetarea umană este limitată să studieze variațiile genetice naturale și pe cele de mediu. Cu toate acestea, adopția și genealogia (studiul gemenilor) furnizează situații experimentale care pot fi utilizate în testarea influenței relative a eredității și a mediului. Așa cum s-a mai menționat, intensificarea recunoașterii importanței geneticii în ultimele două decade este una din cele mai impresionante schimbări în psihologie. Această schimbare se datorează în mare parte acumulării de date consistente din cercetările

adopțiilor și a gemenilor care au relevat rolul important pe care-l are componenta genetică chiar și în cazul unor trăsături psihologice complexe.

3.1.2. Modele de adopție

Calea cea mai directă de a clarifica sursele genetice și de mediu a similitudinii familiale implică adopția. Adopția creează perechi de indivizi înrudiți genetic care, împart un mediu familial comun. Asemănarea lor apreciază contribuția geneticii la similitudinea familială. Adopția, produce de asemenea membrii familiali care împart mediul familial dar care genetic nu sunt înrudiți. Asemănarea lor estimează contribuția mediului familial la similitudinea familială. Trebuie de notat faptul că analizele geneticii cantitative nu evaluează în mod direct atât genele cât și factorii specifici ai mediului. O direcție importantă pentru cercetarea viitoare a geneticii și a mediului în design-ul geneticii cantitative.

De exemplu, să luăm în considerație părinții și copiii. Părinții într-un studiu familial sunt părinți “genetici și ambientali” prin aceea că ei împart atât ereditatea cât și mediul cu copiii lor. În procesul de adopție rezultă părinți “genetici” și părinți “ambientali”. Părinții “genetici” sunt părinți care au renunțat la copilul lor pentru adopție curând după naștere. Asemănarea dintre părinții biologici și descendentul lor adoptat în altă parte estimează contribuția genetică la gradul de similitudine părinte-descendent. Părinții “ambientali” sunt părinții adoptivi care adoptă copii neînrușiți cu ei. În lipsa plasamentului selectiv, asemănarea dintre părinții adoptivi și copiii lor adoptați estimează în mod direct contribuția mediului la similitudinea părinți-copii.

Se pot de asemenea studia frați “genetici” și frați “ambientali” precum și părinții acestora. Frații “genetici” sunt frații adevărați, adoptați separat, curând după naștere și crescuți în familii diferite. Frații “ambientali” sunt copii neînrușiți genetic adoptați timpuriu în aceeași familie adoptivă.

Pentru cele mai multe trăsături psihologice care au fost evaluate în studii de adopție, factorii genetici par să fie importanți. De exemplu, fig. 3.4. rezumă rezultatele adopției pentru capacitatea cognitivă generală. Părinții “genetici” și copiii lor cât și demifrații “genetici” seamănă între ei în mod semnificativ chiar dacă ei sunt adoptați separat și nu-și împart mediul familial. Se poate observa că ereditatea explică aproximativ jumătate din asemănarea părinți “genetici plus ambientali” și frați-surori. Cealaltă jumătate a similitudinii familiale pare să fie explicată de mediul familial comun, apreciată, direct prin asemănarea dintre părinți adoptivi și copiii adoptați și între frații și surorile adoptive. Cercetări recente relevă faptul că influența mediului comun asupra capacității cognitive descrește în mod spectaculos de la copilărie la adolescență.

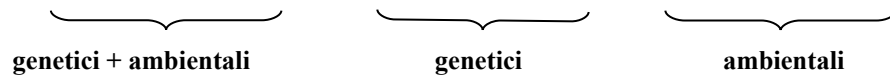


Fig. 3.4. Rezultatele adopției indică că asemănarea familială pentru capacitatea cognitivă se datorează atât asemănărilor genetice cât și celor ambientale. Rudele “genetice” se referă la rudele genetice adoptate separat. Rudele “ambientale” se referă la indivizi neînruțiți genetic, adoptați împreună.

Unul dintre cele mai surprinzătoare rezultate din cercetarea genetică este că, pentru cele mai multe trăsături psihologice altele decât abilitatea cognitivă, asemănarea dintre rude este explicată prin ereditatea lor comună mai degrabă decât prin mediul lor comun. De exemplu, riscul pentru schizofrenie este la fel de mare pentru copiii părinților schizofrenici fie că sunt crescuți de părinții lor biologici, fie de către părinții adoptivi chiar de la nașterea copiilor. Această constatare indică faptul că mediul familial comun nu contribuie într-un mod important la similitudinea familială. Aceasta nu înseamnă că mediul sau chiar mediul familial este neimportant. Cercetările din domeniul genetici cantitative, cum ar fi studiile de adopție furnizează cele mai bune dovezi disponibile pentru a evidenția influența mediului. Riscul pentru rudele de gradul I al probanzilor schizofrenici care, au o similitudine genetică de 50% este doar de aproximativ 10%, nu de 50%.

3.1.3. Modelul gemenilor

O altă metodă majoră folosită pentru a lămuri sursele genetice de cele ambientale în aprecierea similitudinii familiale implică studiul gemenilor. Gemenii univitellini, numiți și **monoziagoți** (MZ) pentru că ei derivă dintr-un singur zigot și sunt din punct de vedere genetic identici. Dacă factorii genetici sunt importanți pentru o trăsătură, aceste perechi de indivizi identici genetic trebuie să fie mai asemănători comportamental decât rudele de gradul I, care sunt doar 50% similari din punct de vedere genetic. În mod obișnuit nu se preferă comparații directe între gemenii identici și frați/surori obișnuiți/te sau alte grade de rudenie, natura a asigurat un grup mai bun de comparații: gemenii fraternali (dizigoți sau DZ). Spre deosebire de

gemenii identici, gemenii fraternali se dezvoltă din ovule fecundate separat. Ei reprezintă rude de gradul I, având în comun 50% din moștenirea genetică fiind ca doi frați “obișnuiți” dar dezvoltați concomitent. Stabilirea caracterului mono sau dizigotic al sarcinii gemelare se face cel mai precis prin studiul **markeri-lor ADN**. Dacă o pereche de gemeni diferă pentru oricare dintre markeri, ei trebuie să fie fraternali pentru că gemenii identici sunt identici genetic și nu prezintă diferențe în ceea ce privește examinarea marker-ilor. Trăsăturile fizice cum ar fi culoarea ochilor, culoarea părului și textura lui pot fi folosite pentru a diagnostica caracterul zigoției la fel ca unele caractere condiționate de o singură genă: grupa de sânge, enzime, proteine serice sau a unor caractere cantitative-dermatoglitile, pigmentație, înălțime, etc.

Gemenii identici rezultă dintr-un singur ovul fecundat care se divide din motive necunoscute, producând doi (sau uneori mai mulți) indivizi genetici identici. Pentru circa 1/3 a gemenilor identici, zigotul se divide în primele cinci zile de la fecundație în timp ce se deplasează spre uter. În acest caz, gemenii identici vor avea placenta și sacul corionic propriu. În 2/3 din cazuri, separația apare după implantarea sa în placentă astfel că gemenii vor avea o singură placentă și un sac corionic și amniotic comun. Gemenii identici care împart același corion pot fi mai asemănători pentru anumite caractere psihologice față de gemenii identici care nu împart același corion.

Frecvența gemenilor crește odată cu vârsta mamei și poate fi moștenită în unele familii, diferă considerabil de la o țară la alta. Folosirea pe scară largă a medicamentelor fertilizatoare determină apariția într-un număr mai mare a gemenilor fraternali pentru că medicamentele facilitează ovulația dublă. În S.U.A incidența este de 1,08% la albi și 1,36% la negri. Aproximativ 70% sunt de tipul bizigot și 30% de tipul monozigot.

Deși apariția tripleților este neobișnuită (1/7600 de sarcini), nașterea de cvadrupli, quintupli este mult mai rară. În ultimii ani numeroase nașteri cu sextupli au apărut mai frecvent la mame care au luat gonadotropine pentru a stopa ovulația (anticoncepționale).

Gemenii conjugați “siamezi” rezultă prin separarea târzie, după aproximativ două săptămâni și se nasc gemeni parțial fuzionați (toracopagi, pigopagi, craniopagi, uniți prin torace, bazin, respectiv craniu). Unii din acești gemeni conjugați beneficiază de separare chirurgicală.

Jumătate din perechile de gemeni fraternali sunt de același sex și jumătate sunt perechi de sex opus. Studii ale gemenilor în mod curent folosesc perechi de gemeni fraternali de același sex pentru că reprezintă un grup de comparație mai bun pentru perechile de gemeni identici, care sunt întotdeauna perechi de același sex. Dacă factorii genetici sunt importanți pentru o trăsătură, gemenii identici trebuie să fie mai asemănători decât gemenii fraternali. Cu toate

acestea, când există o mai mare similaritate a gemenilor MZ este posibil că această asemănare este cauzată mai degrabă de către mediu decât de ereditate.

Aproximativ 1 din 85 nașteri sunt gemelare. Există o lege numită legea lui Hellin după care la fiecare 87 de sarcini gemelare una este tripletă (tripleți) și la fiecare 87 sarcini triple una este cvadruplă (cvadrupeți).

Din toate perechile de gemeni aproximativ $1/3$ sunt gemeni identici, $1/3$ sunt gemeni fraternali de același sex, și cealaltă treime sunt gemeni fraternali de sex opus.

3.1.4. Încrucișarea asortativă (căsătoria preferențială)

Proverbele arhaice sunt uneori contradictorii. Se atrag contrariile? Studii ale căsătoriilor asortative sau a perechilor similare din punct de vedere fenotipic au arătat că sunt într-o direcție pozitivă în sensul că indivizii care se căsătoresc au tendința să fie similari în anumite caracteristici.

În populațiile umane căsătoriile asortative sunt obișnuite. Cea mai înaltă valoare a corelației dintre soț și soție este de aproximativ 0,75% și se referă la vârstă. Cu toate acestea, deși sunt anumite “căsătorii asortate” pozitiv pentru caractere fizice, corelațiile dintre soți sunt relativ scăzute, aproximativ 0,25% pentru înălțime și circa 0,20 pentru greutate. Corelația soților pentru personalitate este chiar mai mică, în jur de 0,10 la 0,20 (Vandenberg, 1972). Căsătoriile asortate pentru **g** sunt substanțiale, cu o corelație medie a soților de aproximativ 0,40. În parte, soții se selectează unul pe altul pentru **g** pe baza educației. Ei se corelează aproximativ 0,60 pentru educație, adică o corelație de circa 0,60 cu **g**.

Căsătoriile asortate sunt importante pentru cercetarea genetică întrucât acestea cresc varianța genetică în populație. De exemplu, dacă partenerii se căsătoresc la întâmplare în relație cu înălțimea, femeile înalte sunt la fel dispuse să se căsătorească cu bărbați scunzi ca și cu cei înalți. Descendenții căsătoriei femeie înaltă cu bărbat scund vor avea în general o înălțime moderată. Totuși, pentru că există căsătorii asortate pentru înălțime, copiii care au o mamă înaltă este foarte probabil să aibă și un tată înalt și atunci acești descendenți vor fi după toate probabilitățile mai înalți decât valoarea medie. Același lucru se întâmplă și cu părinți scunzi. În acest fel, căsătoriile asortive pozitive cresc varianța prin aceea că descendenții diferă mai mult față de valoarea medie decât dacă ar rezulta din căsătorii “la întâmplare”. Chiar dacă corelația dintre soți este modestă, căsătoriile asortive pot în mare măsură să crească variabilitatea genetică într-o populație, pentru că efectele sale se acumulează generație după generație.

Căsătoriile asortate sunt de asemenea importante pentru că ele afectează aprecierea/estimarea heritabilității. Ele măresc corelațiile pentru rudele de gradul I.

3.1.5. Varianța genetică neaditivă

Varianța genetică neaditivă afectează de asemenea aprecierea heritabilității. De exemplu, când dublăm diferența de corelație dintre gemenii MZ și DZ. Valoarea medie a corelației pentru **g** este de 0,86 pentru gemenii identici și 0,60 pentru gemenii fraternali; dublând diferența dintre MZ și DZ corelațiile estimează heritabilitatea ca fiind de 52%. Pentru a estima heritabilitatea, se presupune că efectele genetice sunt în mare măsură aditive. **Efectele genetice aditive** au loc când alelele unui locus sau a mai multor loci prezintă o “acțiune aditivă”, determinată de alele cu efect cantitativ diferit care afectează comportamentul. Totuși, uneori efectele alelelor pot fi diferite în prezența altor alele. Aceste efecte interactive nealelice se numesc **varianțe genetice nonaditive** în care efectul alelelor sau a diferiților loci interacționează.

Dominanța reprezintă un efect genetic neaditiv în care alelele de la un locus mai degrabă interacționează decât să aibă o acțiune aditivă în afectarea comportamentului. Dacă are loc dominanța, valoarea genotipului parental se datorează anumitor combinații ale alelelor de la un locus. Descendenții nu pot primi ambele alele de la un părinte. Astfel, ei vor fi într-o oarecare măsură diferiți față de părinții lor.

Dominanța, deci, este o interacțiune nonaditivă a alelelor de la un singur locus. Când luăm în considerare mai mulți loci, este necesar să luăm în considerare posibilitatea că o anumită alelă interacționează nu numai cu alela de la același locus de pe cromozomii omologi, dar de asemenea cu alelele de la loci diferiți. Acest tip de interacțiune dintre genele de la loci diferiți se numește **epistazie**. Cu alte cuvinte, dominanța este o interacțiune **intralocus**, iar epistazia este o interacțiune **interlocus**. De exemplu, să luăm în considerație doi loci (A și B) care afectează un caracter fenotipic. O anumită combinație a alelelor din locusul A și o altă combinație a alelelor în locusul B poate influența fenotipul într-un fel care nu-l poate explica efectele aditive și cele de dominanță. Epistazia se referă la astfel de efecte.

Varianța genetică aditivă este cea care ne face asemănători cu părinții și reprezintă materia primă pentru selecția naturală. Noi ne asemănăm cu părinții noștri în măsura în care fiecare alelă pe care o avem în comun cu părinții noștri are un efect aditiv cu valoarea medie. Pentru că nu avem exact aceeași combinație de alele ca a părinților noștri (noi moștenim doar jumătate din perechile de gene alele ale părinților), noi suntem diferiți față de părinții noștri pentru interacțiunile nonaditive ca rezultat al dominanței sau a epistaziei. Singurele rude care vor semăna unul cu altul pentru toate efectele dominanței și epistaziei sunt gemenii identici, pentru că ei sunt identici pentru toate combinațiile genelor. Pentru acest considerent, semnul

distinctiv a variației genetice nonaditive este că rudele de gradul I sunt mai puțin de 50% așa de asemănătoare ca și gemenii MZ.

În cazul valorii **g**, corelațiile sugerează că influențele genetice sunt în mare măsură aditive. De exemplu, rudele de gradul I sunt aproape pe jumătate așa de asemănători ca și gemenii MZ.

Prezența dominanței poate fi observată din studiile de consangvinizare (căsătorii între indivizi înrudiți genetic). Descendenții consangvinizării vor moșteni mult mai probabil aceleași alele la oricare locus. Astfel, consangvinizarea face mult mai probabilă ca două copii rare ale alelelor recesive să fie moștenite, incluzând tulburări recesive dăunătoare. În acest sens, consangvinizarea reduce heterozigoția prin “redistribuirea” heterozigoților ca homozigoți dominanți și homozigoți recesivi, alterând de asemenea valoarea medie a fenotipului într-o populație pentru că frecvența homozigoților recesivi pentru o tulburare recesivă dăunătoare crește cu consangvinizarea, scăzând nivelul mediu al fenotipului.

Datele consangvinizării sugerează o anumită dominanță pentru **g**, pentru că consangvinizarea scade C.I. Copiii mariajelor dintre veri de gradul I au în general performanțe mai slabe decât valorile de control. Copiii căsătoriilor duble între veri de gradul I (două surori care se căsătoresc cu o altă pereche de frați) au rezultate și mai slabe. Totuși, consangvinizarea n-are în general un efect apreciabil în populație pentru că este relativ rară, cu excepția unor societăți și a unor grupuri mici izolate.

Recapitulând cele de mai sus se poate afirma că familia, gemenii și studiile de adopție converg spre concluzia că aproximativ jumătate din varianța totală măsurată pentru capacitatea cognitivă generală poate fi explicată prin factorii genetici. De exemplu, corelația gemenilor pentru capacitatea cognitivă generală este de aproximativ 0,85 pentru gemenii identici și 0,60 pentru gemenii fraternali. Estimarea heritabilității este afectată de căsătoriile asortative (care sunt substanțiale pentru abilitatea cognitivă) și de varianța genetică neaditivă (dominanța și epistazia). Aproximativ jumătate din varianța mediului pare să fie justificată de factorii comuni ai mediului.

În ciuda acestor complicații, recapitularea generală a rezultatelor geneticii comportamentului pentru **g** este surprinzător de simplu. Aproximativ jumătate din varianță este datorată factorilor genetici. Câtva, dar nu mult, din această varianță genetică poate fi neaditivă. Din jumătatea varianței care se datorează factorilor nongenetici, circa jumătate este atribuită factorilor de mediu comun. Cealaltă jumătate se datorează mediului diferit și erorilor de măsurare. Totuși pe parcursul ultimei decade, s-a descoperit că aceste rezultate cu valoare medie, diferă spectaculos pe durata vieții (fig. 3.5.).

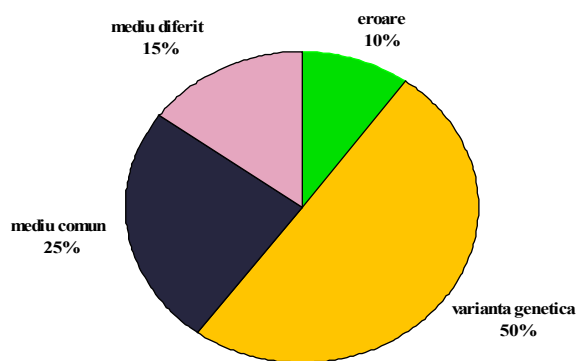


Fig. 3.5. Aproximativ jumătate din varianța capacității cognitive generale poate fi atribuită factorilor genetici.

3.1.6. Se modifică heritabilitatea pe durata vieții?

Când Fr. Galton a studiat pentru prima oară gemenii în 1876, el a investigat măsura în care similitudinea gemenilor s-a modificat în timpul dezvoltării lor.

La întrebarea: credeți că pe parcursul vieții efectele eredității devin mai importante, sau mai puțin importante? Majoritatea oamenilor ar răspunde în mod obișnuit “mai puțin importante” pentru două motive. Primul, pare evident că evenimentele vieții cum ar fi accidentele și bolile, educația și ocupația, și alte experiențe se acumulează pe durata vieții. Acest fapt înseamnă că diferențele de mediu contribuie din ce în ce mai mult la diferențele fenotipice astfel că, în mod necesar, heritabilitatea scade. Al doilea motiv este că, cei mai mulți indivizi cred în mod eronat că efectele genetice nu se mai schimbă din momentul concepției.

Una dintre cele mai interesante constatări despre **g** este faptul că factorii genetici devin tot mai importanți de-a lungul vieții (Mc Gue și colab., 1993 a).

Un studiu longitudinal de adopție evidențiază corelațiile părinți-descendenți pentru capacitatea cognitivă generală, începând din fragedă copilărie, până la adolescență. Corelațiile dintre părinții și copiii familiilor ce au reprezentat lotul de control (nonadoptivi), cresc de la mai puțin de 0,20 în fragedă copilărie, la circa 0,20 în copilăria mijlocie (7 ani) și la aproximativ 0,30 în adolescență. Corelațiile dintre mamele biologice și copiii lor adoptați urmează un model similar, astfel indicând că asemănarea părinți-copii pentru **g** se datorează factorilor genetici. Corelația părinți-copii pentru părinții adoptivi și copiii lor adoptați se situează în jur de zero. Acest studiu sugerează faptul că mediul familial comun părinților și copiilor nu contribuie în mod însemnat la asemănarea părinți-descendenți pentru **g**.

De ce crește heritabilitatea pe parcursul vieții? Probabil gene noi în întregime încep să afecteze **g** în adolescență sau și mai probabil ar exista posibilitatea ca efecte genetice relativ mici la începutul vieții să se acumuleze în timpul dezvoltării individului creând efecte fenotipice din ce în ce mai mari. Pentru copii, părinții și profesorii au o contribuție importantă la experiența intelectuală, dar și pentru adult, experiența intelectuală este în mare măsură auto-dirijată/direcționată. De exemplu, pare foarte probabil ca adulții cu o înclinație genetică spre un **g** ridicat se mențin activ mental prin lecturare, argumentare și în mod firesc să gândească mai mult decât alți indivizi (fig. 3.6.). Astfel de experiențe nu numai că reflectă dar și consolidează/întăresc diferențele genetice (Scarr, 1992). O altă importantă constatare referitoare la dezvoltare este că efectele mediului comun par să descrească. Mediul comun este estimat ca o măsură a similitudinii gemenilor care nu poate fi explicată prin ereditate. Totuși, literatura despre gemeni indică că efectele mediului comun pentru **g** sunt neglijabile la maturitate.

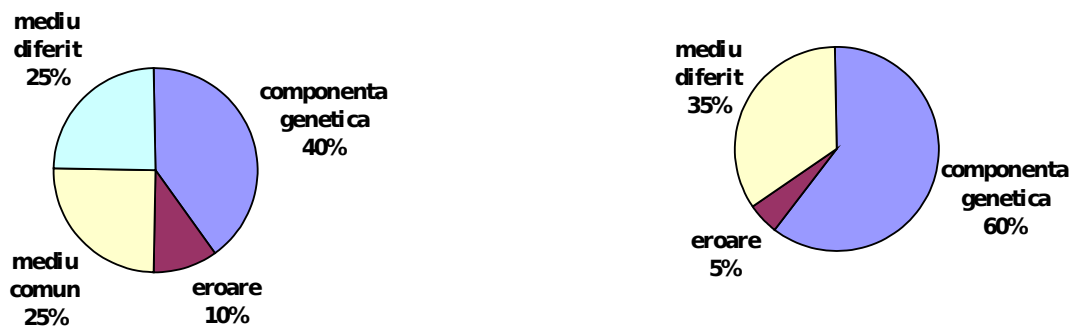


Fig. 3.6. De la copilărie la maturitate, heritabilitatea pentru **g** crește iar mediul comun scade ca importanță.

Rezultatele unor adopții de frați și surori în copilărie și la maturitate au arătat că valoarea corelațiilor în copilărie au fost în medie de 0,45 dar că la maturitate se apropie de zero (Mc Gue și colab., 1993).

Aceste rezultate reprezintă un exemplu spectaculos a importanței cercetării genetice pentru înțelegerea mediului. Mediul comun sau familial este important pentru **g** în timpul copilăriei când copiii locuiesc în casa părintească. Cu toate acestea, importanța lui dispare treptat la maturitate o dată ce influențele din afara familiei devin mai dominante.

În rezumat, de la copilărie la maturitate, heritabilitatea crește iar mediul comun descrește pentru **g**.

3.1.7. Contribuie factorii genetici la modificarea dezvoltării?

Al doilea tip de schimbare genetică pe parcursul dezvoltării se referă la modificarea periodică, la diferite vârste așa cum sunt consemnate în studii longitudinale în care indivizii sunt evaluați de mai multe ori, este important să înțelegem că factorii genetici pot contribui atât la modificarea cât și la continuitatea dezvoltării. Schimbările efectelor genetice nu înseamnă în mod necesar că genele sunt exprimate sau inhibitate în timpul dezvoltării indivizilor, deși acestea se întâmplă. Modificarea genetică înseamnă în mod simplu că efectele genetice la o vârstă diferă de efectele genetice de la o altă vârstă. De exemplu, genele care afectează procesele cognitive implicate în limbaj, își manifestă efectul lor la apariția limbajului, în al doilea an de viață.

Un model de studiu longitudinal aplicat la gemeni și frați-surori adoptivi de la o fragedă copilărie până la copilăria mijlocie a găsit dovezi pentru modificări genetice la două importante tranziții de dezvoltare (Fulker și colab., 1993). Prima este tranziția de la stadiul de pruncie la copilăria timpurie, o vârstă când abilitatea cognitivă se modifică repede de îndată ce se dezvoltă limbajul. A doua este tranziția de la copilăria timpurie la cea mijlocie, care este la vârsta de 7 ani. Nu este o coincidență că formal copiii încep școala la această vârstă; toate teoriile privitoare la dezvoltarea cognitivă recunosc aceasta ca o tranziție majoră.

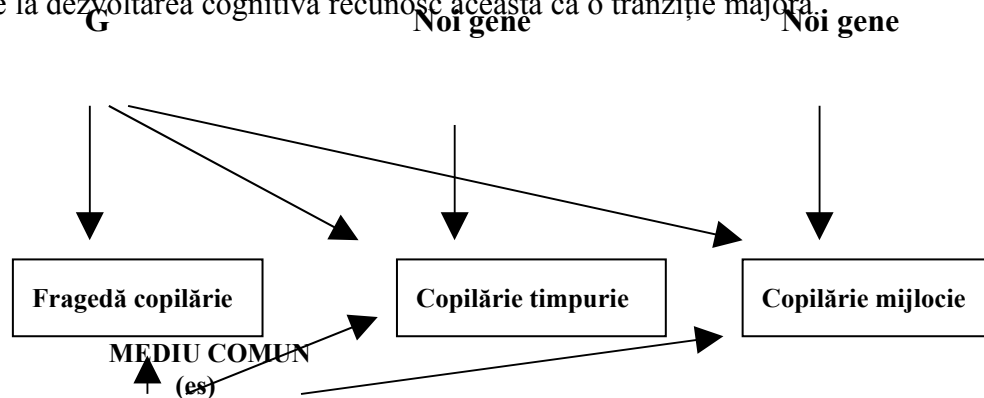


Fig. 3.7. Factorii genetici (G) contribuie atât la schimbarea cât și la continuitatea lui *g* în timpul copilăriei. Mediul comun (Es) contribuie doar la continuitate.

Fig. 3.7. rezumă aceste constatări. O puternică influență genetică asupra *g* implică continuitatea. Adică, factorii genetici care afectează pruncia, afectează de asemenea copilăria timpurie și mijlocie. Acești noi factori genetici continuă să afecteze valoarea lui *g* în tot cursul copilăriei timpurii și în cea a copilăriei mijlocii. În mod asemănător, noi influențe genetice de

asemenea ies la iveală în timpul tranziției de la perioada copilăriei timpurii la copilăria de mijloc. Totuși, o neașteptată cantitate de influență genetică asupra capacității cognitive generale din copilărie se suprapune cu influența genetică chiar din perioada maturității, după cum este ilustrată în fig. 3.8.

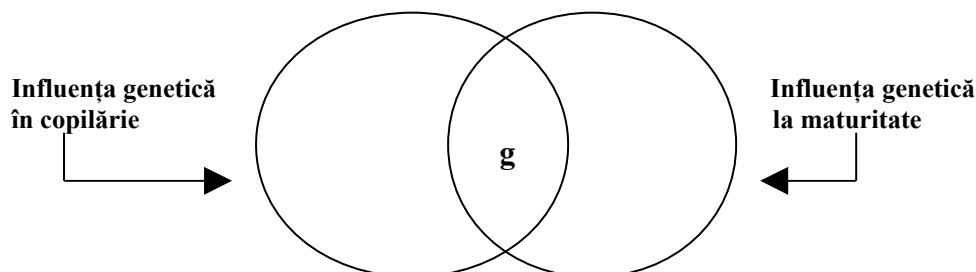


Fig. 3.8. Cu toate că influențele genetice asupra lui **g** în copilărie sunt în mare măsură la fel ca și acelea care afectează **g** la maturitate, sunt anumite dovezi ale modificării genetice.

După cum s-a văzut mai sus, influențele mediului comun de asemenea afectează **g** în copilărie. Spre deosebire de efectele genetice, care contribuie la modificare precum și la continuitate, analizele longitudinale sugerează că efectele mediului comun contribuie doar la continuitate. Adică, aceiași factori de mediu comun afectează **g** în pruncie și în copilăria timpurie și cea de mijloc (fig. 3.7). Factorii socio-economici, care rămân relativ constanți, pot explica continuitatea mediului comun.

3.1.8. Identificarea genelor

Capacitatea cognitivă generală reprezintă un candidat rezonabil pentru cercetarea în domeniul geneticii moleculare pentru că este una din cele mai heritabile dimensiuni ale comportamentului. Ca pentru cele mai multe dintre comportamente, foarte probabil că multe gene contribuie la influența genetică, ceea ce înseamnă că nu gene singulare pot explica o proporție substanțială a varianței genetice totale. Implicarea cea mai importantă ține de faptul că strategiile geneticii moleculare care pot detecta gene cu efecte mici sunt extrem de necesare.

O nouă direcție de cercetare este pe cale de a identifica genele responsabile pentru dimensiunile normale, nu numai cele ce determină tulburări. Mai multe gene care sunt asociate sau linkate cu tulburări cognitive au fost identificate (gena apolipoproteina E de pe cromozomul 19 contribuie substanțial la riscul pentru declanșarea târzie a demenței Alzheimer, o genă de pe cromozomul 6 este asociată cu incapacitatea de a citi). Cercetări asemănătoare sunt în curs

pentru a identifica locuși ai trăsăturilor cantitative (QTLs) pentru capacitatea cognitivă generală.

3.2. INCAPACITĂȚILE COGNITIVE

Într-o lume în continuă creștere a tehnologiei, incapacitățile cognitive cum ar fi retardarea mentală, incapacitatea de a învăța și demența, sunt importante responsabilități. Se cunoaște mai mult despre cauzele genetice specifice a incapacităților cognitive decât oricare dintre domeniile geneticii comportamentale. Se cunosc o mulțime de gene individuale și aberații cromozomiale ce contribuie la retardarea mentală. Cu toate că cele mai multe dintre aceste tulburări sunt rare, împreună, explică o frecvență substanțială a retardului mental, în special retardările grave (adesea definite ca având o mărime a C.I. sub 50); media C.I. în populație este de 100, cu o deviație standrd de 15, care înseamnă că aproximativ 95% din populație are o valoare cuprinsă între 70 și 130. Se cunoaște mai puțin despre retardul ușor/blând cu un C.I. între 50 și 70, cu toate că este mult mai frecvent. Tipurile specifice de incapacități cognitive, în special incapacitatea de a citi și demența, sunt în atenția cercetării curente pentru că genele linkate cu aceste incapacități au fost recent identificate. DSM-IV (Manualul de Diagnostic și Statistic a Tulburărilor Mentale – IV) definește retardul mental în termeni ai activității intelectuale sub nivelul mediu. Se au în vedere patru nivele de retardare: **ușor** (C.I. 50-70), **moderat/mediu** (C.I. 35-50), **grav** (C.I. 20-35) și **profund** (C.I. sub 20). Aproximativ 85% din totalul indivizilor cu retardare sunt clasificați ca având o retardare ușoară și majoritatea lor pot trăi în mod independent și să aibă o ocupație (post, funcție). Indivizii cu retard moderat, în mod obișnuit au deprinderea de-a avea o bună auto-îngrijire și pot să îndeplinească simple conversații. Deși ei în general nu trăiesc independenți, și în trecut, erau instituționalizați, azi, ei adesea trăiesc în comunitate într-o reședință sau cu familiile lor. Indivizii cu retardare gravă, pot învăța anumite deprinderi de auto-îngrijire și înțeleg limbajul dar au dificultăți în vorbire și necesită o supraveghere considerabilă. Persoanele cu o retardare profundă pot înțelege o simplă comunicare dar în mod obișnuit nu pot vorbi; ei rămân instituționalizați.

Cu toate că aceste distincții a nivelelor de retardare sunt folositoare, sunt totuși două probleme. Prima, se consideră că aceste deosebiri (ale DSM-IV) se bazează din greu pe C.I. și nu în mod suficient pe deprinderi adaptative. Pentru că cercetarea genetică în domeniul retardării mentale s-a concentrat de asemenea pe C.I., originea diferențelor în abilitatea adaptativă printre persoanele retardate trebuie în continuare să fie investigate. În al doilea rând, cercetările genetice furnizează un suport minim pentru existența a patru nivele.

3.2.1. Retardarea mentală: tulburări monogenice

Mai mult de 100 de tulburări genetice, cele mai multe extrem de rare, includ printre simptomele lor retardarea mentală. Tulburarea clasică este fenilcetonuria (PKU), iar descoperirea cea mai nouă este retardarea mentală Fra-X (sindromul X-fragil).

3.2.1.1. Fenilcetonuria

Cea mai bine cunoscută formă de retardare mentală cu transmitere autozomal recesivă este fenilcetonuria (PKU), care are o frecvență de la 1 la 10.000 nașteri. În cazul în care nu este tratată, C.I. este adesea sub 50 și înainte de găsirea remediei, aproximativ 1% din indivizii cu retardare mentală gravă erau instituționalizați. PKU este cel mai bun exemplu a utilității descoperirii genelor pentru comportament. Știind că PKU este cauzată de o singură genă duce la înțelegerea cum un defect genetic cauzează retardare mentală. Mutațiile în gena care produce enzima fenilalaninhidroxilaza determină un blocaj genetic al căilor de metabolizare a fenilalaninei. Această enzimă fiind necesară conversiei fenilalaninei (un aminoacid esențial) în tirozină (alt aminoacid). Ca urmare fenilalanina se acumulează și este transformată pe o cale secundară în acid fenilpiruvic care se acumulează în S.N.C. în dezvoltare manifestând retardare mentală. Fenilalanina derivă din alimente mai ales din carnea roșie.

Deși PKU se moștenește ca o tulburare recesivă cauzată monogenic, genetica moleculară a PKU nu este simplă. Gena pentru fenilalaninhidroxilază, care este situată pe cromozomul 12 (12q22-q24) manifestă numeroase mutații diferite, dintre care unele cauzează forme mai blânde de retardare.

Tratamentul fenilcetonuriei constă în intervenția mediului, o dietă săracă în fenilalanină, previne cu mult succes apariția și dezvoltarea retardului mental la copiii sub doi ani. Se recomandă în general ca dieta să fie menținută cât mai mult posibil, cel puțin de-a lungul perioadei de adolescență. Femeile PKU trebuie să se reîntoarcă la o dietă strictă, săracă în fenilalanină înainte de a fi însărcinate pentru a preveni ca nivelul crescut al fenilalaninei să nu deterioreze fătul.

3.2.1.2. Sindromul X-fragil

Acest sindrom este al doilea ca frecvență ce cauzează retardare mentală după sindromul Down. Este de două ori mai frecvent la bărbați față de femei. Frecvența sindromului Fra-X este de 1:1250 bărbați, reprezentând 4-8% din bărbații retardați mental, și 1:2500 femei. Este singura boală cunoscută până în prezent, ce poate fi asociată cu un situs fragil și prima boală în

care s-a descoperit prezența unei mutații dinamice. Majoritatea bărbaților cu Fra-**X** sunt moderat retardați: mulți sunt doar ușor retardați, și câțiva au inteligența normală. Declinul C.I. al băieților cu Fra-**X** are loc după perioada copilăriei. Pe lângă C.I. în general scăzut, aproximativ $\frac{3}{4}$ dintre băieții cu Fra-**X** au un facies caracteristic cu frunte înaltă, urechi mari, fața lungă, cu mandibula proeminentă. După pubertate, majoritatea bărbaților prezintă macroorhidism, articulații hiperextensibile. Ei prezintă de asemenea o vorbire repetitivă, un slab contact ochi în ochi (aversiunea de a privi în ochii altora) și mișcări continue a mâinilor. Dificultățile în vorbire se situează între absența vorbirii și dificultăți ușoare de comunicare. Adesea se observă un model de vorbire dezordonat (talmeș-balmeș) în care vorbirea este rapidă, trunchiată, deformată, repetitivă și confuză. Comprehensiunea limbajului este adesea mai bună decât exprimarea și mai bună decât ceea ce așteaptă în baza valorii C.I. (Dykens și colab., 1994; Hagerman, 1995). Părinții în mod frecvent relatează că acești copii sunt prea activi, impulsivi și neatenți.

Până la găsirea genei pentru Fra-**X** în 1991, moștenirea ei a fost o enigmă. Gena nu se conforma cu un model simplu, **X**-linkat pentru că riscul ei creștea de-a lungul generațiilor (un fenomen numit **anticipație**).

Pacienții prezintă un hitus fragil, aproape de telomer, pe brațul lung al cromozomului **X** în Xq27. Situsul fragil este reprezentat de o lacună izocromatidică în cromozomul **X** metafizic. La nivelul acestui situs cromozomul se poate rupe în timpul lucrărilor de evidențiere a cromozomilor. La nivelul situsului fragil a fost identificată gena implicată în acest sindrom, care a fost denumită gena FMR-1 (fragile & mental retardation 1).

Gena FMR-1 este formată dintr-un fragment de ADN de 38 Kb și conține 17 exoni și 16 introni. Adiacent genei (FMR-1) se găsește un segment format dintr-o secvență trinucleotidică (CGG) care, la persoanele sănătoase numărul secvențelor repetitive a tripletului CGG este cuprins între 6 și 54, și este stabil. Creșterea numărului de secvențe între 54 și 200 face ca această secvență să fie instabilă, stare numită premutație. Această premutație nu cauzează retardare la descendenți, dar aceștia devin purtători sau transmițători ai bolii în cazul în care posedă premutația. Premutația se poate transforma în mutație la următoarea generație prin expansiunea tripletului de la 200 până la 3000 de repetări, mai ales atunci când cromozomul **X** prematur este moștenit de la mamă. Mutația cauzează sindrom **X**-fragil la majoritatea băieților, în schimb la fete mutația se va manifesta doar la jumătate dintre ele. Riscul ca o premutație să sufere o expansiune la o mutație plină crește peste patru generații de la 5 la 50%.

Mutația împiedică transcripția genei FMR-1. Încă nu se știe ce rol are gena FMR-1, deși ea este exprimată în creier.

S-au găsit două alte secvențe repetitive mult mai rare, care cauzează sindromul X-fragil ceea ce denotă că progresele din genetica moleculară în acest domeniu imprimă un ritm alert.

3.2.1.3. Alte tulburări cauzate de o singură genă

Multe alte tulburări monogenice, a căror defecte primare influențează alte aspecte decât retardarea mentală determină de asemenea efecte asupra C.I. Trei dintre cele mai frecvente tulburări sunt:

Distrofia musculară Duchenne (DMD). Acest sindrom este X-linkat (Xp21), o tulburare recesivă cu frecvență de 1:3500 băieți, cu aproximativ o treime din cazuri fiind datorate noilor mutații. Debutul bolii se situează frecvent, la vârsta de 3-5 ani având ca prim simptom deficitul de forță musculară. Bolnavii devin dependenți de scaunul cu roțile la vârsta de 11-12 ani, iar decesul survine în jurul vârstei de 20 ani ca rezultat al insuficienței respiratorii sau cardiace.

Gena distrofiei musculare Duchenne este formată din aproximativ 79-80 de exoni distribuiți de-a lungul a 2400 Kb ADN și conține mesajul genetic pentru sinteza unei proteine citoscheletice: distrofia ARN-ului mesager al genei distrofinei are o lungime de 14 Kb. Gena distrofinei este cea mai mare genă umană identificată până acum. Ea singură ocupă 1,5% din cromozomul X. Dimensiunile neobișnuit de mare a acestei gene este unul din factorii răspunzători de incidența mare a DMD în toate populațiile umane.

Distrofina este o proteină în formă de baston, iar în compoziția ei intră 3685 de aminoacizi. Ea se află în mușcii striati, în mușchiul cardiac și creier, fiind componenta majoră a rețelei citoscheletice subsarcolemice a mușchiului striat protejând fibrele musculare de deteriorarea mecanică în timpul numeroaselor procese de contracție-relaxare.

Mecanismele genetice care conduc la apariția fenotipului Duchenne sunt următoarele:

- deleție genetică în 50% din cazuri și determină o scădere de 99% a cantității de distrofina sintetizată; în aceste cazuri debutul bolii este precoce (în timpul vieții fetale și până la vârsta de un an), iar evoluția bolii este rapidă,
- în 5% din cazuri duplicația parțială a genei conduce la o deficiență de 99% a distrofinei; debutul bolii este între 3 și 5 ani,
- 40% sunt mutații punctiforme, debutul bolii se situează după vârsta de 5 ani,
- în 65% din cazuri, pacienții cu o deleție a unui sau a mai multor exoni.

Gena anormală a distrofinei este transmisă de către mamele vectoare. Acestea au riscul ca 50% din fiicele lor să fie vectoare și 50% din băieții lor să fie bolnavi. O treime din cazurile

DMD sunt cauzate de noi mutații. Mutațiile în gena distrofinei afectează de asemenea neuronii din creier. Media C.I. a băieților cu distrofia musculară Duchenne este 85%. Capacitatea verbală este mai grav afectată față de abilitățile nonverbale, deși efectele asupra capacității cognitive sunt extrem de variabile.

Sindromul Lesch-Nyhan (hiperuricoza) este o boală cauzată de dereglări în metabolizarea purinelor. Gena mutantă, recesivă este localizată pe brațul lung al cromozomului X (Xq26-27) cu o incidență de aproximativ 1 la 20.000 nașteri băieți. Enzima deficitară codificată de genă este hipoxantin-fosforibozil-transferaza. Activitatea biologică redusă a acestei enzime deficitară duce la un nivel crescut a sintezei de purine (implicate în producerea de acizi nucleici) și acumularea de acid uric.

La naștere, copiii cu acest sindrom par normali, apoi în copilărie, datorită afectării S.N.C. se instalează semne piramidale: mișcări necontrolate, spastice, retardare mentală, calculi renali, artrită gutoasă. Cea mai izbitoare caracteristică a acestei tulburări este comportamentul compulsiv (de constrângere interioară) spre automutilare în peste 85% din cazuri (Anderson și Ernst, 1994). Cele mai tipice sunt mușcarea limbii și a degetelor care, uneori sunt atât de grave încât duc la pierderea extensivă de țesut. Tendința spre un comportament de automutilare debutează timpuriu în copilărie sau cel mai târziu în adolescență. Comportamentul este dureros pentru individ, deși este necontrolabil. În termeni ai incapacității cognitive, cea mai mare parte a indivizilor au dificultăți moderate sau grave la învățătură, iar vorbirea este în mod obișnuit deteriorată. Memoria atât pentru cea recentă cât și pentru evenimentele trecute pare să nu fie afectată

Diagnosticul este confirmat de concentrația crescută a acidului uric și a precursorilor săi metabolici în urină.

Neurofibromatoza tipul 1 (NF1). A fost descrisă pentru prima dată în secolul al XVIII-lea de către Recklinghausen care a creat și termenul de neurofibromaton. El a notat că boala este familială și că apar pete brune pe corp.

Neurofibromatoza este una din cele mai frecvente boli autozomal dominante. NF1 determină tumori ale pielii și a țesutului nervos, se manifestă clinic prin prezența, în 90% din cazuri, a unor pete café-au-lui, ce apar în copilărie, în număr de minim 6, cu diametrul de 1 cm însoțite de neurofibroame, tumori mici, moi, benigne, ale căror număr crește odată cu înaintarea în vârstă. Bolnavii prezintă statură mică, variate malformații scheletice, macrocefalie, epilepsie și tumori ale S.N.C. (4% din cazuri).

Gena pentru neurofibromatoza tip 1 este localizată pe brațul lung al cromozomului 17, în 17q11-12. Produsul genei NF1 este neurofibromina, are rol în transmiterea semnalelor de

creștere și face parte din familia proteinelor citoscheletice. NF1 are o incidență de aproximativ 1 la 3.000 de nou-născuți, jumătate din cazuri sunt determinate de mutații noi. Gena NF1 se crede că funcționează ca o genă supresoare tumorală, fiind moștenită de la tată în peste 90% din cazuri. Doar recent indivizii cu NF1 au fost examinați în ceea ce privește capacitatea cognitivă. S-a găsit că majoritatea celor afectați au C.I. cuprins între valori scăzute și valori medii.

Scleroza tuberoasă Bouneville este o altă tulburare medicală cu efecte asupra capacității cognitive. Pacienții cu această afecțiune prezintă mici tumorete faciale sau pete acromatice, gropițe în smalțul dentar. Se transmite autozomal dominant, 60% din cazuri sunt consecința unor noi mutații.

Adrenoleucodistrofia (ADL) este o boală ce se transmite recesiv, legată de cromozomul X (Xq28) și este determinată de incapacitatea organismului de a oxida acizii grași cu lanț lung de carbon ($C_{22} - C_{26}$). Enzima deficientă este lignoceroil-CoA-ligaza acizilor grași cu catenă lungă la nivelul peroxizomilor este alterată. Ca urmare aceste substanțe se acumulează în organism. Cea mai frecventă și mai gravă este adrenoleucodistrofia copilului. Aceasta afectează băieții care s-au dezvoltat normal până la vârsta de 4-8 ani, când se instalează deficiențe cognitive și de comportament cu evoluție progresivă. Pacienții prezintă afecțiuni auditive, vizuale, precum și alterări ale funcțiilor motorii care în aproximativ doi ani conduc la imobilizare totală.

Aproximativ 15% din femeile vectoare pentru gena ADL prezintă afecțiuni neurologice cu debut tardiv și puțin severe, de asemenea, nivelul plasmatic al acizilor grași cu catenă lungă ($C_{22} - C_{26}$) este crescut.

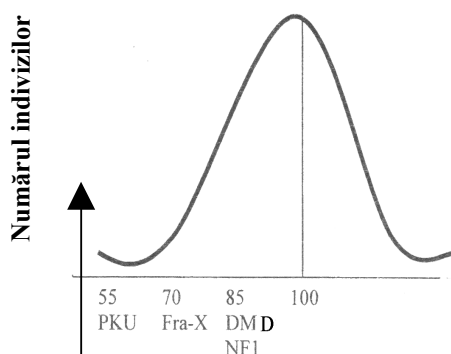


Fig. 3.9. Cele mai frecvente boli monogenice ce cauzează retardare mentală. Deși valoarea medie a C.I. este scăzută se află o largă gamă a funcțiilor cognitive.

Cele mai frecvente maladii monogenice ce cauzează retardare mentală sunt redată în fig. 3.9. în care este indicată valoarea medie a C.I. a Valoarea C.I. nite tulburări (fenilcetonuria,

Fra-X, distrofia musculară Duchenne și neurofibromatoza), cu toate că gama funcției cognitive este foarte largă pentru aceste tulburări.

3.2.1.4. Tulburări în învățare

Mulți copii au dificultăți în a învăța să citească. Pentru unii dintre ei se pot identifica cauze specifice, cum ar fi retardare mentală, vătămarea creierului, probleme senzoriale și privațiuni. Cu toate acestea, mulți copii fără aceste complicații găsesc o mare dificultate la citire. De fapt, citirea este de o importanță primordială pentru aproximativ 80% din copiii cu diagnosticul tulburări de învățare. Copiii cu tulburări specifice de citire (cunoscută de asemenea ca dislexia) citesc încet și adesea cu o comprehensiune redusă. Când citesc cu voce tare o îndeplinesc în mod necorespunzător. Această incapacitate a fost remarcată de la începutul secolului și este demnă de atenție scurta descriere a lui Thomas (1905):

J.H. de 14 ani a urmat cursurile unei școli speciale. În martie 1901, el notează: “progresează în toate disciplinele școlare în afara cititului; nu poate interpreta nici un cuvânt”. În noiembrie 1904 nici un progres nu s-a făcut la citire cu toate că deprinderile (cunoștințele) lui în alte aspecte sunt normale. Rezolvă cu ușurință în aritmetica mentală probleme dificile, desenul este bun iar deprinderile manuale excelente. Nu poate citi cuvântul “pisică” cu toate că la rostirea lui, îndată îi cunoaște semnificația.

O soră de-a lui, S.H. a urmat aceeași școală iar aprecierea finală constată că ea era capabilă la toate disciplinele școlare în afara cititului, la absolvirea școlii.

Mama acestor copii a afirmat că ea însăși n-a fost în stare niciodată să învețe a citi deși avea toate oportunitățile. Alți cinci copii din aceeași familie erau incapabili să citească.

Studiile familiale au demonstrat că incapacitatea de a citi se moștenește în familie. Frații și părinții copiilor cu această incapacitate au un scor în mod semnificativ mai slab la testele privind cititul față de frații și părinții copiilor normali (lotul martor).

Investigațiile efectuate pe un mare număr de gemeni au confirmat influența genetică asupra incapacității de a citi (De Fries și colab., 1987). Din mai mult de 200 perechi de gemeni în care cel puțin o pereche de gemeni erau cu această incapacitate, concordanța pentru gemenii identici a fost de 66% și 40% pentru gemenii fraternali, un rezultat care sugerează o influență genetică moderată. Datele anelizelor sugerează de asemenea că heritabilitatea incapacității de a citi, o concluzie care ar presupune că factorii genetici diferiți afectează incapacitatea de a citi și capacitatea de a citi.

Este în mod general acceptat faptul că, asemenea celor mai complexe tulburări, incapacitatea de a citi este cauzată de gene multiple precum și de multipli factori de mediu. Pe

lângă această tulburare se mai recunosc tulburări în înțelegerea matematicii și tulburări de exprimare în scris.

3.2.1.5. Demența

Deși îmbătrânirea este un proces extrem de variabil, nu mai puțin de 15% din persoanele trecute de 80 de ani suferă un grav declin cognitiv cunoscut ca demență. Până la vârsta de 65 de ani incidența este mai mică de 1%. Printre persoanele în vârstă demența determină cele mai multe zile de spitalizare în comparație cu alte tulburări psihiatrice.

Aproximativ jumătate din toate cazurile de demență implică boala Alzheimer (AD). AD are loc extrem de gradat de-a lungul a mai multor ani, debutând cu pierderea memoriei pentru evenimentele recente care de fapt, afectează o mulțime de persoane în vârstă, dar este mult mai gravă la indivizii cu AD. Iritabilitatea și dificultatea de a se concentra sunt de asemenea observate destul de frecvent. Memoria în mod gradat se deteriorează cuprinzând comportări simple cum ar fi uitarea stingerii focului la aragaz sau robinetul de la apă. Posibil ca după 3 ani, uneori după 15 ani, indivizii cu AD să ajungă ținuiți la pat. Din punct de vedere biologic, AD implică modificări extensive în celulele nervoase ale creierului, sintetizându-se plăci proteice numite β -amiloid ceea ce duce la moartea celulelor nervoase.

Recent, prin studii asupra gemenilor cu AD s-au găsit evidențe pentru influențe genetice cu o concordanță de circa 60% pentru gemenii identici și 30% pentru cei fraternali.

S-a constatat că o formă rară (1/10.000) a bolii Alzheimer apare înainte de 65 de ani și manifestă evidențe pentru o moștenire autozomal dominantă. Cea mai mare parte a acestor cazuri de declanșare timpurie se datorează unei gene de pe cromozomul 14. În anul 1995, gena ofensatoare (presenilin-1) a fost identificată (Sherrington și colab., 1995), cu toate că încă nu se cunoaște felul în care gena cauzează declanșarea timpurie a AD. O genă similară (presenilin-2) de pe cromozomul 1 este de asemenea responsabilă pentru anumite cazuri și poate fi asociată cu declanșarea timpurie, sunt linkate la cromozomul 21.

Marea majoritate a cazurilor Alzheimer au loc după vârsta de 65 ani, în mod specific la persoanele septuagenare și octogenare. O realizare majoră spre înțelegerea declanșării tardive a bolii Alzheimer, este descoperirea unei puternice asociații alelice cu o genă (apolipoproteina E) de pe cromozomul 19. Această genă are trei alele (în mod confuz numite alelele 2, 3 și 4). Frecvența alelei 4 este de circa 40% la indivizii cu boala Alzheimer și 15% în eșantioanele de control. Aceste rezultate sugerează că circa de șase ori crește riscul pentru declanșarea târzie a AD pentru indivizii care au una sau două din aceste alele.

Din cauză că apolipoproteina E este cunoscută pentru rolul ei în transportul lipidelor în întreg organismul, asocierea ei cu atacul tradiv al AD a creat la început o nedumerire. Fiecare din cele trei polimorfisme se află în exoni și produc în proteina sintetizată o modificare structurală ce atrage după sine substituția unui singur aminoacid.

Alte roluri ale genei au devenit cunoscute, cum ar fi creșterea productivității proteinei ca urmare a unor vătămări ale sistemului nervos, așa cum se întâmplă în traumele craniale și cel mai important, rolul ei în formarea plăcii.

S-a propus o ipoteză pentru explicarea efectelor acestor alele la formarea în celulele nervoase a plăcilor caracteristice bolii Alzheimer. Plăcile sunt formate dintr-un fragment de proteină numit β -amiloid. Când se formează β -amiloidul, într-un fel sau altul, distrug celulele nervoase. Tipul de apolipoproteină E codificată de alela 4 se leagă mai repede cu β -amiloidul, ducând la formarea depozitelor amiloide, care în schimb, determină formarea plăcilor și apoi, eventual la moartea celulelor nervoase. Alela 2 poate bloca asamblarea β -amiloidul. Alela 3 a apolipoproteinei E pare că previne formarea rețelelor neurofibrilare, benzi dense de fibre anormale ce apar în citoplasma unor celule nervoase.

3.2.2. Anomaliile cromozomiale și comportamentul uman

În puține cazuri o anormalitate cauzată genetic poate fi observată în mod direct. Una din aceste stări o reprezintă anomaliile legate de cromozomii autozomi și cei de sex care, ne dau posibilitatea de a vedea genotipul, respectiv cariotipul aberant din care se exprimă direct fenotipul.

În ciuda faptului că aproximativ 40 de ani au trecut de când tehnologia citogenetică a făcut posibilă observarea cromozomilor la microscop, doar în ultimele două decade apar informații considerabile asupra acestui subiect. În 1956 Tjio și Levan au demonstrat pentru prima oară că numărul diploid al cromozomilor umani este de 46 și nu 48 cum s-a crezut până atunci. Tehnica de bandare a cromozomilor a permis o identificare mult mai precisă a structurii și morfologiei cromozomilor deschizând calea identificării anomaliilor numerice și structurale ce stau la baza tulburărilor, fizice și mentale.

Așa cum s-a menționat anterior, aberațiile cromozomilor umani sunt destul de frecvente. În jumătate din produsul de concepție uman sunt implicate astfel de anomalii și cea mai mare parte a acestora sunt eliminate prin avort spontan înainte de săptămâna a 28 de gestație. Unul din 200 fetuși cu anomalii cromozomice supraviețuiesc până la naștere, alții mor curând după naștere. De exemplu, doar 10% dintre copiii cu trisomia 18 (frecvența 1:5.000 de nașteri) trăiesc mai mult de un an; cei cu trisomia 13 (1:6.000 nașteri) mor într-o proporție de 50% în

prima lună după naștere, alții supraviețuiesc după naștere dar cu consecințele unui comportament deviant și malformații fizice.

Anomaliile cromozomice sunt modificări ale structurii sau numărului cromozomilor. Ele sunt anomalii cantitative ale materialului genetic.

3.2.2.1. Anomalii structural-cromozomale

În urma acțiunii unor agenți mutageni în timpul vieții intrauterine, pot să apară diferite restructurări ale cromozomilor cum ar fi: **deleția** sau monosomia parțială (pierderea unui segment cromozomal intercalar sau terminal), **duplicații**, **inversii**, **translocații**, **cromozomi inelari**, și pot interesa autozomii sau gonozomii. Aceste modificări ale formei (morfologiei) cromozomilor sunt însoțite de modificarea cantității ($\pm$) de material genetic sau de o modificare a ordinei genelor.

Sindromul “Cri du chat” (5p-)

Sindromul a fost descris de Lejeune în 1963. Purtătorii acestei deleții parțiale a brațului scurt al cromozomului 5 (lipsește 15 până la 80% din brațul scurt **p**) scot un țipăt neobișnuit, un plâns monotonic cu o octavă mai înaltă decât cel normal în primele două luni de viață, care seamănă cu miorlăitul motănelor, de unde și numele sugestiv al sindromului. Tulburarea este destul de rară, aproximativ 1/10.000. Printre nou născuți predomină fetele. Raportul sex este de 0,5, probabil este vorba de eliminarea preferențială a băieților. După doi ani însă, raportul dintre sexe se egalizează datorită mortalității ridicate a fetelor. Până acum nu s-a descoperit nici un factor favorizant care determină accidentul cromozomial, se pare totuși că în majoritatea cazurilor este o mutație “de novo”. Sindromul este însoțit de malformații multiple: microencefalia este deseori simptomul major pentru care se cere investigația citogenetică, hipotonie constantă, hipertelorism (ochii sunt larg separați). Datorită hipotoniei, copilul seamănă cu o “păpușă de cârpă” și nu zâmbește.

Înapoierea mentală este profundă, mai accentuată decât în sindromul Down. Cei mai mulți bolnavi au un coeficient de inteligență sub 20, rareori peste 50. Așa se explică de ce bolnavii sunt incapabili să comunice. Înapoierea mentală este consecința unor anomalii variate ale creierului. Unii bolnavi au hidrocefalie, alții atrofie corticală; lobii frontali sunt foarte mici. Copiii afectați sunt hipotonici. Mai târziu hipotonia dispare, la fel și țipătul caracteristic după vârsta de 3 ani dar vocea rămâne ascutită, unele din anomalii se atenuează. Media de viață este necunoscută. Ceva mai puțin de 10% mor timpuriu, din cauza, în special, a malformațiilor cardiace. Speranța de viață este însă destul de mare. S-au raportat câțiva adulți cu acest sindrom, unul dintre ei având 55 de ani.

Sindromul Wolf-Hirschhorn (4p)

În 1964, U. Wolf în Freiburg și K.Hirschhorn în New-York în mod independent au descris simptomele clinice a deleției parțiale a brațului scurt al cromozomului 4 (4p⁻). Deleția apare “de novo” în 90% din cazuri; 10% sunt cauzate de translocații. Peste 80% din deleții sunt de origine paternă. Materialul cromozomial implicat în deleție are o lungime de minimum 800 Kb. Tabloul clinic este caracteristic: retardare mentală (C.I. <20), dismorfism cranio-facial, hipospadias, trunchi lung, membre subțiri, malformații cardiace (50% din cazuri), renale, ale sistemului nervos. Incidența este de 1/50.000.

Prin tehnici de bandare prometafizică s-a demonstrat că unele sindroame sunt datorate unor deleții submicroscopice, numite **microdeleții**. Microdelețiile pot implica pierderea câtorva gene situate în loci adiacenți, rezultând sindroame ale genelor contigue sau de microdeleție cum ar fi:

Sindromul Angelman și Prader-Willi sunt afecțiuni clinice diferite caracterizate prin disfuncții ale dezvoltării și un comportament neobișnuit. Aceste sindroame sunt cauzate de pierderea funcției a două regiuni situate strâns legate în partea proximală a brațului lung al cromozomului 15q11-13. Aceste două tulburări se disting prin pierderea funcției alelei fie de la tată, fie de la mamă, fapt datorat **întipăririi genomice**. Cromozomii omologi, materni și paterni pot funcționa diferit, adică genele conținute au expresivitate diferită în funcție de originea parentală. Efectul “părintelui de origine” se numește întipărire (amprentă) genomică. Mecanismul exprimării diferite a genelor materne și paterne se presupune că este determinat de metilarea (-CH₃) diferită a acestora. Procesul are loc în stadiile timpurii ale dezvoltării embrionare și are rol în reglarea la nivel transcripțional a activității genelor. Într-un număr considerabil de boli, exprimarea fenotipului morbid este dependentă de moștenirea genei mutante de la mamă sau de la tată. În cazul sindromului Angelman (frecvența este de 1/25.000 nașteri) din partea proximală a brațului lung al cromozomului 15 (15q11-13) este moștenită de la mamă. Bolnavii cu acest sindrom prezintă retardare mentală cu o dezvoltare slabă a vorbirii, convulsii, slabă coordonare motorie (ataxie), hipopigmentație. Au o dispoziție prietenoasă, râd fără vreun motiv aparent, sunt veseli, hiperactivi. În cazul sindromului Prader-Willi (frecvența este de 1/15.000), deleția 15q11-13 este de origine paternă. Această boală se caracterizează prin: hipotonie neonatală, dezvoltare întârziată, hiperfagie/obezitate, talie mică, mâini și picioare mici, hipogonadism, cu retardare mentală în diferite grade, dificultăți multiple la învățare cu un C.I. sub normal, de asemenea prezintă accese de irascibilitate (furie). Majoritatea bolnavilor (aproximativ 70% prezintă o deleție ce afectează 4-5.000 Kb ADN; la acest nivel a fost identificată o genă cu lungimea de 1000-15000 Kb ADN.

Există și cazuri fără deleție. Acestea sunt datorate disomiei uniparetaie (conțin doi cromozomi de același tip moșteniți de la un singur părinte). Disomia paternă pentru cromozomul 15 determină sindrom Angelman (aproximativ 2% din cazuri), iar cea maternă sindrom Prader-Willi (30% din cazuri). Aberația cromozomală în ambele sindroame apare, în mare majoritate a cazurilor, “de novo”; riscul fraților probANDNului este mai puțin de 1% de a face boala.

Sindromul Williams are o incidență de aproximativ 1 la 25.000 de nașteri. Este implicată o mică deleție a cromozomului 7 (7q11-23), cea mai mare parte a cazurilor apar spontan. Acest sindrom atrage după sine tulburări ale țesutului conjunctiv care duce la întârzierea creșterii și la multiple probleme medicale. Retardarea mentală este obișnuită iar cea mai mare parte a indivizilor afectați au dificultăți la învățătură ce necesită o școlarizare specială. Ca adulți, cea mai mare parte sunt incapabili de a duce o viață independentă. Această tulburare prezintă un interes special pentru psihologi pentru că abilitatea limbajului expresiv a fost raportat ca fiind superior altor deprinderi cognitive.

Cu noile tehnici dezvoltate recent pentru identificarea microdelețiilor la nivel cromozomial s-a constatat că anumite cazuri de retardare mentală sunt determinate de lacune interstițiale.

3.2.2.2. Anomalii numeric cromozomale

3.2.2.2.1. Sindroame cauzate de aneuploidii autozomale.

Aneuploidiile (genotip anormal în care numărul cromozomilor poate fi: $2n+1$, $2n-1$, $2n+2$, $2n+3$, etc.) autozomale umane au o simptomatologie similară caracterizată prin retardare mentală, malformații congenitale multiple, trăsături dimorfice și retardare în creștere.

Trisomia 21 sau Sindromul Down [47,xx(xy)21+] are o incidență de 1 la 600 până la 1 la 700 de nou-născuți, fiind cea mai frecventă și mai importantă cauză a retardării mentale, ceea ce explică procentul de aproximativ 10% a indivizilor Down instituționalizați. Riscul nașterii unui copil cu sindromul Down crește exponențial cu vârsta mamei (tabelul 3.1.). Sindromul a fost descris pentru prima dată ca o entitate bine definită dintr-o grupă de deficiențe mentale de către Langdon Down în 1866, care l-a denumit idiotenie mongoloidă pentru a descrie asemănarea superficială existentă la acești copii și indivizii populațiilor asiatice. Termenul este eronat deoarece toți copii afectați de acest sindrom, inclusiv cei din populațiile asiatice, prezintă aceleași aspecte fenotipice.

Tabelul 3.1.

Incidența sindromului Down în funcție de vârsta mamei

Vârsta mamei la nașterea copilului	Incidența sindromului Down
20	1/1500
25	1/1350
30	1/900
35	1/400
36	1/300
38	1/200
39	1/150
40	1/100
42	1/65
44	1/40
45	1/30

Se generalizează în prezent denumirea de sindrom Down sau trisomia 21. În anul 1959, Lejeune a descoperit originea sindromului ca datorându-se prezenței unui cromozom suplimentar 21, liber sau translocat pe cromozomul D sau G (fig. 3.10.).

Citogenetic, sindromul Down este cauzat din 95% din cazuri de prezența unui cromozom suplimentar 21, liber sau translocat pe cromozomul D sau G (fig. 3.10.).

Trisomia 21 este cauzată de prezența a trei cromozomi 21 în celulele somatice.

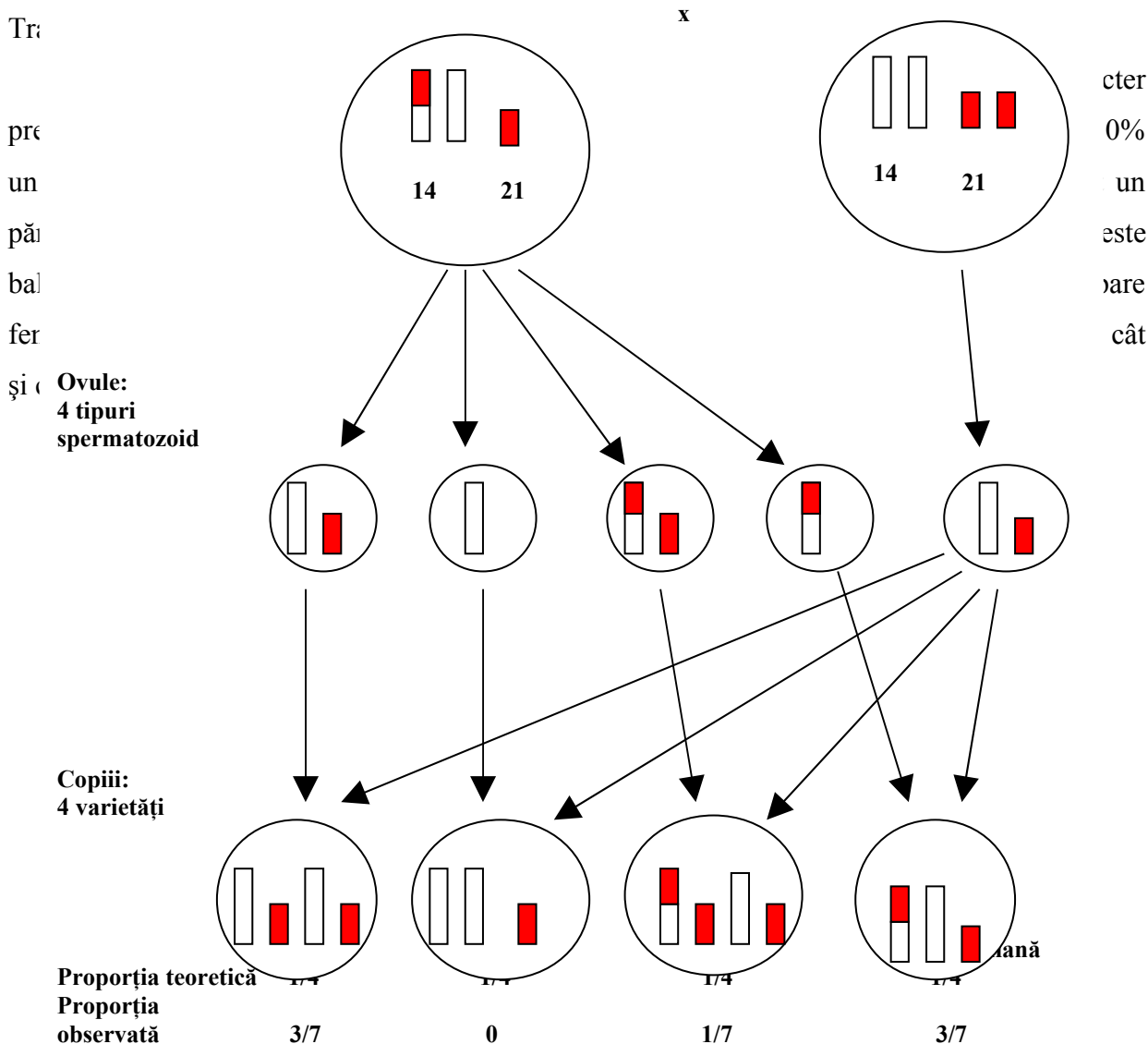


Fig. 3.10. Translocația 21-14 în cazul sindromului Down (după J.Frézal,1993).

Tulburări psihomotorii

Înapoierea mentală este constantă și profundă. C.I. variază de la individ la individ, media se situează în jurul valorii de 55, scade paralel cu vârsta. În perioada adolescenței deprinderea limbajului este în general la nivelul unui copil de trei ani. Majoritatea indivizilor cu sindromul Down care ajung la vârsta de 45 de ani suferă de un declin cognitiv al demenței, fapt care a constituit inițial un punct de reper pentru a sugera că o genă asociată cu demența ar putea fi pe cromozomul 21.

La naștere, copilul este apatic. Mai târziu devine afectuos și temător. După o perioadă de instabilitate, între 6 și 8 ani, comportamentul se modifică, copilul devine încăpățânat și uneori agresiv. Vorbitorul rămâne întotdeauna rudimentar, iar scrisul imposibil sau extrem de dificil. Memoria este însă bună.

Hipotonia este una dintre caracteristicile sindromului. Copilul va fi un dependent social, dar în condiții bune va fi capabil să facă munci simple, bazate într-o largă măsură pe reflexe.

Media de viață este mică: 16 ani; 30% dintre ei mor în primele luni, 53% la sfârșitul primului an și restul după 10 ani.

Speranța de viață crește până la 22 ani pentru copiii care au ajuns la vârsta de 1 an și până la 26 ani pentru cei care au supraviețuit până la 9 ani. Creșterea este lentă. Hipotrofia staturo-ponderală este importantă. În timp, unele semne clinice se atenuiază; hiperextensibilitatea articulațiilor, hipotonia musculară, o parte dintre bolnavi nu mai țin gura întredeschisă.

Profilaxia, în condițiile actuale este o problemă de maximă actualitate și presupune adoptarea unor măsuri care să reducă frecvența cazurilor sporadice și familiale. Aceasta înseamnă în primul rând educație genetică a mamelor care trebuie să știe că riscul de a avea un copil cu trisomie 21 crește paralel cu vârsta. Dacă riscul este neglijabil pentru mamele tinere sau relativ tinere, devine aproape inacceptabil pentru mamele trecute de 40 de ani.

3.2.2.2. Sindroame cauzate de aneuploidii heterozomale

Priviți din punct de vedere strict funcțional, cei 2 cromozomi de sex uman, **X** și **Y**, sunt total diferiți. În timp ce **Y** s-a specializat ca un cromozom masculinizat și a pierdut aproape toate genele somatice, **X** păstrează, alături de genele sexualizante, numeroase gene nesexualizante. Sub raport filogenetic putem spune că evoluția cromozomului **Y** s-a terminat.

Istoria cromozomului **X** este încă mult mai complicată. Inițial, ca și cromozomul **Y**, era un autozom, care a început să se specializeze în cursul evoluției. Odată cu apariția mamiferelor placentare, evoluția lui s-a oprit sau, în orice caz, nu a mai suferit modificări importante. După părerea lui Ohno (1976), această “înghețare” a fost impusă de două evenimente evolutive, acumularea de gene feminizante de-a lungul întregului cromozom și apariția mecanismului de compensare a dozei (cromatina sexuală). Supoziția este consolidată de o serie de argumente:

- la marea majoritate a mamiferelor placentare, cromozomul **X** are dimensiuni similare și conține 5% din totalitatea materialului genetic al unui set haploid.
- pe cromozomul **X** al unor specii de mamifere foarte îndepărtate filogenetic se găsesc gene care intervin în aceleași procese metabolice. Astfel, hemofilia **A** și **B**, ambele condiționate de gene legate de **X**, sunt comune omului și câinelui, iar hemofilia **A** apare și la cal. O tulburare ereditară gravă, displazia anhidrotică ectodermală, este întâlnită la om și la bovine, iar deficiența G₆PD la om, cal, măgar, șoarece, cangur. Se pare că cromozomul **X** a rămas nemodificat de aproximativ 100 de milioane de ani.

Cromozomul **X** intervine în procesul de creștere și dezvoltare. Femeile cu un singur **X** au înălțimea mică și numeroase malformații somatice. Cromozomul **X** intervine și în evoluția

psihică, excesul de cromozomi **X**, ca și excesul de cromozomi **Y** la bărbați favorizând apariția tulburărilor psihice.

Cromozomul **Y** este unul dintre cei mai mici cromozomi umani. El a suferit, în cursul evoluției mamiferelor o progresivă inactivare funcțională prin hetrocromatinizare, rămânând active doar brațele scurte, adăpostind genele active ce intervin în masculinizarea embrionului determinat primar, **XY**. Aceste gene sunt în primul rând genele ce controlează sinteza antigenului **H-Y** (antigenul de histocompatibilitate **Y**). Orice embrion cu un singur cromozom **Y** se va diferenția în sens masculin, indiferent de numărul cromozomilor **X**. Este posibil ca pe cromozomul **Y** să se mai afle și alte gene, e drept foarte puțina, cum ar fi probabil gene care determină înălțimea, maturația scheletului, dezvoltarea dinților și numărul de creste digitale, caractere care sunt condiționate poligenic. Genele masculinizante sunt gene structurale care controlează direct embriogeneza, în absența lor, progonada diferențiindu-se pasiv în ovar.

Genele sexualizante masculine și feminine sunt situate pe cromozomul **X**, pe cromozomul **Y** aflându-se doar genele reglatoare. Acestea din urmă inactivează genele structurale feminine și derepresează genele masculinizante. Dacă cromozomul **Y** lipsește, genele feminizante intră spontan în acțiune. Indiferent cum, cromozomul **Y** pare să influențeze înălțimea, dezvoltarea psihică și numărul de creste digitale.

Relația dintre înălțime și **Y** a fost documentată de studiile făcute printre bărbații **YY**. Aceste studii au arătat că înălțimea medie a bărbaților cu un **Y** suplimentar este de 180 cm, semnificativ mai mare decât a populației căreia îi aparțin și decât a taților și fraților lor. Se pare că înălțimea ar fi controlată de mai multe gene, cu efecte cumulative, situate, este o simplă ipoteză, pe brațele scurte (situație similară cu cromozomul **X**). Cromozomul **Y** în concluzie, asigură dezvoltarea normală a capacităților psihice și integrarea socială armonioasă (vezi sindromul **Y**) și ar diminua numărul de creste digitale.

În diferențierea sexelor la specia umană se disting mai multe etape: **cromozomală** (în momentul fecundației, dată de unirea pe bază de hazard a ovulului cu spermatozoidul **X** sau cu spermatozoidul **Y**, șansa fiind de 50%, astfel că în mod teoretic raportul dintre sexe la om este de 1:1), **gonadală** (diferențierea sexului gonadal este dependentă de prezența antigenului **H-Y** determinat de o genă de pe cromozomul **Y** pentru sexul mascul și absența acestuia de pe sexul femel), **genitală** (diferențierea căilor genitale masculine, respectiv femele), **socială** (copilul la naștere este declarat băiat sau fată), **comportamentală** (copilul acceptă rolul de băiat sau de fată și se comportă ca atare).

În condiții normale, există armonie între sexul cromozomal, gonadal, sexual (genital), social și comportamental. Orice discordanță între un element și restul complexului de determinanți constituie o anomalie (vezi anomaliile heterozomilor și intersexualitatea).

Sindromul Klinefelter (XXY)

În 1942, Klinefelter și colaboratorii au descris un sindrom caracterizat prin azoospermie, ginecomastie, atrofie testiculară, leidigism A, la pubertate. Bradbary și colaboratorii (1956) au demonstrat că bărbații cu acest sindrom sunt cromatin-pozitivi. Trei ani mai târziu, Jacobs și Strong descopereau că purtătorii tulburării au un cromozom X suplimentar (47, XXY). Foarte curând s-au descoperit alte variante citogenetice (XXY, XXXY, XXXXY, XXYY, XXXYY, fie mozaicuri: XX/XX, XY/XXY, XY/XYY, XXY/XYY, etc.).

Frecvența sindromului în populația generală este de aproximativ 2/1000 nou născuți băieți. Ei reprezintă aproape 1% dintre cei instituționalizați pentru retard mental, epilepsie sau boli mentale. În serii de psihopați-schizofrenici, maniaco-depresivi, perversi sexuali, 0,60% erau cromatin-pozitivi. Dacă se studiază incidența în funcție de diagnostic atunci se observă că cele mai mari valori sunt întâlnite în psihozele endogene, alcoolism și tulburări de caracter.

Factorii care favorizează non-disjuncția poate să aibă loc fie în ovogeneză, și în acest caz intervine vârsta mamei, fie în spermatogeneză. S-a remarcat că aproape 20% dintre femeile care au născut copii cu sindrom Klinefelter aveau peste 40 de ani, riscul crește paralel cu vârsta. Este firesc astfel ca cei mai mulți dintre copiii cromatin-pozitivi să fie printre ultimii născuți sau chiar ultimii.

Clinic, sindromul Klinefelter se manifestă printr-o serie de tulburări interesând în principal: morfotipul, dezvoltarea sexuală, dezvoltarea psihică.

a. Aspectul morfologic

Trăsăturile generale și evocatoare pentru acest sindrom sunt:

- aspect longilin, gracil și efilat, realizat prin talie de cele mai multe ori înalt, umeri și torace îngust, musculatură slab dezvoltată.
- disproporție între trunchi și membre, datorită dezvoltării preponderente a membrelor.
- disproporție între umeri și bazin, predominând dezvoltarea bazinului.

Aceste trăsături generale, identificabile de timpuriu, chiar și în copilărie, se accentuează la pubertate și se perfecționează la adult. Apariția lor precoce evocă determinismul lor genetic.

Greutatea bolnavilor este rar în armonie cu talia. La bolnavii tineri există deficit ponderal global. Cu cât se avansează în vârstă, paniculul adipos se dezvoltă și uneori raportul dintre greutate și talie se schimbă în favoarea greutatei.

Topografia paniculului adipos este caracteristic gonoidă, predominând în jumătatea inferioară a corpului dar și pe regiunea mamară, unde adesea se formează adevărate adipomastii.

b. Dezvoltarea sexuală

Sfera sexualizării este constant și profund afectată. Sindromul, în mod obișnuit nu este depistat până la pubertate, când anumite efecte pot fi ireversibile. Cea mai mare parte a problemelor sunt cauzate de nivelul scăzut al hormonului masculin, testosteronul, esențial pentru dezvoltarea normală la pubertate. Astfel, este necesară identificarea timpurie a subiecților pentru terapie hormonală care poate îmbunătăți starea bolnavilor, totuși sterilitatea persistă.

Tulburări ale sexualizării corporale

Pilozitatea sexuală masculină este puternic deficitară. Pilozitatea pubiană este de obicei rară și inserată orizontal, pilozitatea facială, absentă în unele cazuri, este rară, parțial dezvoltată, debilă și crește greu în altele. Pilozitatea presternală este complet absentă. Vocea rămâne nemodificată, păstrând caracterul infantil sau bitonal caracteristic puberului. Ginecomastia, atunci când există, constituie una dintre particularitățile sindromului: apare la pubertate dar și la adult sau chiar la subiecții în vârstă înaintată. Dinamica sexuală este puternic afectată în majoritatea cazurilor. Sunt interesante toate componentele ei care suferă grave afectări. Pacientul manifestă fie indiferență, fie confabulează afirmând că are un comportament sexual normal. Există însă și cazuri rare în care comportamentul sexual este cvasinormal.

Tulburări psihocomportamentale

În sindromul Klinefelter sunt afectate toate componentele activității nervoase superioare. Gradul de afectare variază de la caz la caz.

- oligofrenia este manifestarea cea mai frecventă (aproximativ 25% au un deficit psihic). Gradul debilității mentale este însă extrem de variabil, ocupând toate treptele intermediare între inteligența ușor deficitară, chiar normală, și idiotie (în special la indivizii cu formula XXXXY care prezintă o retardare severă și deformații sexuale). Ateția, atât cea voluntară cât și cea spontană este redusă prin dezinteres, abulie și hipotonie afectivă. Afectivitatea este scăzută, superficială și colorată cu o labilitate emotivă neadekvată circumstanțelor. Activitatea este redusă, obosește ușor fizic și intelectual. Comportamental, klinefelterienii sunt leneși, impulsivi, indolenți, infantili, asociabili, confabulanți sau mitomani.

Bender și colab. (1987) au demonstrat că băieții cu un cromozom X suplimentar au o dificultate de bază în folosirea limbajului în gândire decât în înțelegerea limbajului perse. Caracteristic, ei au găsit apariția acestor stări în decodarea a ceea ce aud, stocarea acestor

informații în memorie și apoi regăsirea cuvintelor potrivite pentru exprimarea unei idei. Mai mult decât atât, acești cercetători au găsit o incidență relativ mare a dislexiei printre băieții cu cromozomi **X** excedentari, asociată cu o marcată deteriorare a memoriei auditive de scurtă durată și în paralel o viteză scăzută a procesării lingvistice. Disfuncția neuromotoare este redusă în ceea ce privește integrarea senzitivo-motorie, prezentând reflexe primitive și tulburări în deprinderile motorii fine și grosiere.

Delincvența

Observații sporadice, dar mai ales cercetări sistematice au arătat că frecvența bărbaților cromatin-pozitiv este semnificativ mai mare (1-4%) în serii constituite din delincvenți înapoiați mental decât în populația generală. Casey (1966) a găsit 21 de bolnavi cu sindrom Klinefelter printre 942 (2,2%) de înapoiați mental cu comportament antisocial. Se presupune că factorii socio-economici defavorabili au o participare deosebită. Indivizii normali, chiar în condiții de mediu nefavorabile, reacționează normal. Bărbații cu sindrom Klinefelter au însă frecvent un ușor deficit mental și leziuni cerebrale, ceea ce favorizează apariția unui comportament antisocial.

Sindromul Turner (X0)

Femeile cu cariotipul 45X în mod specific sunt mai stigmatizate fizic și cu mai multe probleme medicale decât celelalte tipuri cu aberații gonozomale.

Incidența sindromului Turner este de aproximativ 1/2500 nașteri și în mod frecvent se găsesc în avorturile spontane (995 a fetoșilor X0). Este cel mai binecunoscut sindrom, distingându-se printr-un complex malformativ caracteristic. Pe primul plan stă hipotrofia staturo-ponderală (înălțimea: 128-157 cm) și sterilitate. Prezintă malformații cefalice atât de evidente și de caracteristice încât diagnosticul poate fi pus fără nici un fel de dificultăți. Gâtul scurt și palmat (expresie de sfînx) rezultat al malformațiilor vertebrelor cervicale. Inserția cefalică a părului are forma unui trident inversat. Fața are aspect "bătrânicios", cu asimetrie facială și mandibula constant hipoplazică; se adaugă numeroase anomalii dentare printre care dinții supranumerari. Există variate malformații ale regiunii oculare: ptoză, strabism, paralizii oculare, sclere albastre. Caracterele sexuale secundare sunt deficitare: sânii sunt absenți (hipoplazie mamară) iar pilozitatea pubiană este deficitară. Cu toate că C.I. verbal este aproape normal, performanța C.I. este mai joasă, aproximativ 90 după perioada adolescenței. Prezintă disfuncții în percepția formelor spațiale, în memorie vizuală, sensul direcției cât și probleme legate de scris și desenat. Psihic sunt imaturi, au o personalitate infantilă pasivă, nu dezvoltă decât excepțional tulburări psihice importante.

Sindromul triplo-X

Fetele cu cariotipul 47, **XXX** manifestă în general un nivel mai scăzut a funcțiilor cognitive față de cele cu cariotipul 45X sau cu alte anomalii a cromozomilor de sex, cu toate că sunt cele mai normale din punct de vedere fizic. Sindromul triplo-**X** se caracterizează printr-o gamă largă a deteriorării abilității verbale, cum ar fi întârziere în folosirea limbajului, articulație defectivă și dereglări în receptarea limbajului cât și în exprimarea lui elocventă astfel că, terapia limbajului indispensabilă. Remediul educațional este necesar în mod frecvent într-o mulțime de subiecte pentru că acest sindrom determină o incapacitate globală de a învăța. Multe din fetele cu acest sindrom au fost descoperite în școlile ajutătoare, în institutele speciale pentru handicapați mental sau în clinicile de psihiatrie.

S-a raportat o frecvență mare a deficitului neuromotor ce include tulburări asociate cu stabilitatea, echilibrul și integrarea senzorială cât și rezultate slabe la testele de îndemânare motorii grosiere dar și la cele fine. S-a mai arătat că la fetele 47, **XXX** memoria de scurtă durată este deficitară.

Problemele tind să se multiplice la acest sindrom prin adăugarea de cromozomi **X**. Dacă în tetrazomia **X**, tulburările clinice sunt în general reduse, în pentazomia **X** (**XXXXX**), tulburările sunt mai accentuate și mai specifice. În aceste cazuri, rare de astfel, femeile prezintă o mulțime de anomalii printre care se distinge o înapoiere mentală profundă (C.I. poate ajunge la 25), lipsa sinergismului în mișcarea ochilor, uter și sâni nedevelopați și o mulțime de defecte ale scheletului, în special anomalii ale extremităților. Incidența femeilor triplo-**X** este de circa 1/1000 în populația generală.

Sindromul YY (“supermasculi”) 44 + XYY

Din 1960 cercetătorii au studiat anomaliile cromozomiale de sex în instituții mentale și penale. În acest din urmă caz, francezul Daniel Hugon, în 1968, pretinde în fața Curții că el nu poate fi responsabil pentru crima comisă întrucât are doi cromozomi **Y** în loc de unul cum este normal. A fost o apărare neobișnuită în fața legii, fiind primul caz de acest fel și s-a bazat pe faptul că indivizii cu cariotipul **XYY** pot fi determinați biologic spre a comite crimă neputându-și controla comportamentul din cauza genelor aberante. Curtea Franceză a găsit o anumită justificare a apărării lui Hugon, acesta primind o sentință redusă. Alte Curți penale au ignorat pledoaria celor cu cariotipul **XYY** pe bună dreptate pentru că cercetările ulterioare nu au putut susține că indivizii cu complementul **XYY** sunt asociați invariabil cu anormalități comportamentale extreme. Totuși studiile longitudinale ale subiecților cu anomalii gonosomale au pus în evidență deficiențe ale dezvoltării limbajului și a învățării cât și probleme de comportament, care-l diferențiază de indivizii cu genituri cromozomiale normale. Distribuția C.I. (coeficientul de inteligență) în populațiile cu anomalii cromozomiale de sex a fost cu 14,2

puncte inferior față de grupa de control. Frecvența acestei anomalii este de aproximativ 1/1000 fiind de 4-5 ori mai mare la indivizii din închisori.

Creșterea este armonioasă, au o musculatură bine dezvoltată, mulți aparțin tipului athletic, având o înălțime de peste 1,83 m. S-a remarcat că bărbații **YY** pot depăși cu 10 cm înălțimea medie a taliei.

Prezintă tulburări comportamentale, de la tendința de a-și părăsi casa până la acțiuni agresive, care impun o educație supravegheată. Rezultatele lor școlare sunt mediocre. Uneori sunt delicvenți, primul delict având loc timpuriu, în jurul vârstei de 13 ani. Deseori ei sunt singurii delicvenți din familie și provin nu de puține ori din familii despărțite. S-a remarcat că infracțiunile pe care le comit au o gravitate redusă. De cele mai multe ori comit furturi, mai rar sunt acuzați de tentative de incendiu și foarte rar de agresiune, violuri, amenințare cu moartea.

Examinarea indivizilor întemnițați sugerează că 5 din 1000 de pușcăriași au această constituție genetică, astfel că “supermasculii” par să fie de 5 ori mai frecvenți în închisoare decât în libertate. Cercetarea indivizilor încarcerați pentru criminalitate a arătat că “sindromul supermasculi” este de 19 ori mai frecvent printre indivizii bolnavi mental sau oameni care comit violențe.

Recent s-a pus în evidență faptul că indivizii **XYY** sunt mai puțin inteligenți decât populația normală și că violența asociată cu “supermasculii” este mai mult rezultatul unei inteligențe scăzute decât o supraabundență a presupuselor caracteristici masculine.

Adulții prezintă tulburări de dezvoltare a personalității: dificultăți în stabilirea contactelor cu alții, în special cu femeile, perioade de disforie, neliniște. Deseori au un sentiment de inferioritate și nesiguranță care, explică tendința la alcoolism și tentativele de sinucidere. S-a observat insuficiența capacității lor de concentrare. Bărbații **XYY** sunt imaturi, impulsivi și uneori agresivi din cauza lipsei mecanismelor de control. Se pare că toți subiecții **YY** examinați devin ocazional agresivi, cu acuze de furie și se comportă impulsiv când sunt frustrați (grupul de control tinde să arate o mai mare toleranță în această privință).

Capitolul 4

PERSONALITATEA ȘI TULBURĂRILE DE PERSONALITATE

Termenul de personalitate se referă la calitățile **comportamentale stabile** ale unui individ într-o mare varietate de circumstanțe. O mare parte a ceea ce este familiar, numit ca personalitate, este rezultatul fie al inteligenței, fie al particularităților/idiosincraziilor mentale care, în forma lor extremă, devin boli mentale. Ar fi bine de întrebat la ce anume se referă psihologii sau psihiatrii când vorbesc despre personalitate.

Cu siguranță, **starea emoțională generală** a unei persoane este componenta importantă a personalității, dar acest lucru este greu de măsurat în mod obiectiv. **Starea relațiilor** dintre o persoană și ceilalți din jurul său este de asemenea importantă, și din nou greu de cuantificat. **Factorii care motivează** un individ sunt centrali personalității lor, dar chiar și oamenii cu o mare cunoștință de sine pot fi puși în încurcătură de unele acțiuni proprii, fiind destul de rare situațiile în care oamenii au o oarecare înțelegere a motivelor interioare ce stau la baza acțiunilor lor. În mod similar, **interese** și **aptitudini** pot defini o persoană, dar atât de mulți oameni împart aceleași interese și au aceleași aptitudini că ar fi un mod imprecis de a distinge oamenii între ei. În final, **atitudinea** are un loc central în personalitate, dar atitudinea vine din interior și este foarte emoțională neavând o bază rațională puternică. De aceea, oamenii au de multe ori probleme reflectând sau discutând despre atitudinea lor.

Este vital să spunem că există o diferență fundamentală între testele de personalitate și cele de inteligență. Personalitatea este măsurată subiectiv, prin raportare asupra sinelui sau evaluare proprie a comportamentului, pe când inteligența este măsurată în mod obiectiv prin rezolvarea unor teste cu probleme dificile. Dacă inteligența ar fi fost măsurată în același fel ca personalitatea, fiecare ar putea fi pus să-și evalueze vocabularul propriu sau abilitatea matematică, atunci aceste auto-evaluări ar fi presupuse drept obiective și corecte. Deși sună absurd, acest lucru este exact ceea ce cei care dau un test de personalitate sunt puși să facă.

4.1. Ce este personalitatea?

Personalitatea este presupusă că ar cuprinde cinci determinanți cheie, fiecare cuprinzând o scară foarte largă și fiecare putând să se deosebească de ceilalți determinanți. Un individ își exprimă fiecare determinant într-o măsură mai mare sau mai mică, formând o personalitate unică din “unități de construcție” comune tuturor. Pentru că există numai cinci asemenea unități, sistemul presupune că toată lumea poate fi categorisită numai pe baza acestor determinanți. S-a ajuns la un consens, însă nici un caz la unanimitate, cum că acești cinci determinanți cuprind esența personalității. În principiu, fiecare determinant poate varia independent față de ceilalți; ar trebui să fie posibil, de exemplu, să combini un nivel mare de extroversiune cu un nivel mic de agreabilitate în același timp la o persoană. Însă ar fi mult mai puțin posibil ca acest lucru să se întâmple să avem o persoană cu nivel ridicat din amândouă

(extroversiune și agreabilitate). În practică, determinanții nu pot fi separați. Fiecare determinant, împreună cu o indicație a gamei pe care o poate cuprinde, sunt redate mai jos. Se pare că există și dimensiuni importante ale personalității care nu sunt introduse adecvat în sistem. De exemplu, **dispoziția/starea sufletească** pot altera personalitatea (așa cum ar ști oricine care a interacționat cu un maniaco-depresiv), însă dispoziția nu este măsurată în niciun fel. De asemenea, diferite trăsături pot interacționa între ele în moduri subtile; o persoană, în mod normal poate fi oarecum introvertită dar și impulsivă, așa că, ar părea că în unele situații sociale specifice ea este extrovertită. Impulsivitatea nu trebuie neapărat să facă o persoană mai puțin conștiincioasă sau mai puțin responsabilă, dar poate interveni să învingă o tendință naturală de timiditate, câteodată.

Nivel ridicat de:	Nivel scăzut de:
Extroversiune:	
(dominant social, auto-implicare, emoționalitate)	
Sociabil/prietenos, decis, persuasiv,	Timid, retras, rezervat, tăcut,
bucuros să fie în rol de conducător	nefericit în centrul atenției
Neuroticism:	
(anxietate, stabilitate emoțională, reactivitate de stres)	
Instabil emoțional, nervos, iritabil,	Stabil emoțional, revine repede
înclinat a se îngrijora	din experiențe supărătoare, nu
	înclină a se îngrijora
Conștiinciozitate:	
(conformitate, credibilitate, autoritate)	
Organizat, responsabil, practic	Impulsiv, indolent, iresponsabil
demn de încredere, bun planificator	nedemn de încredere
Agreabilitate:	
(amabilitate, prietenie, agresivitate)	
Înțelegător, cald, binevoitor,	Certăreț, agresiv, neprietenos,
nu profită pe seama altora	rece, răzbunător
Sinceritate:	
(cultură, intelect, imaginație, sofisticat)	
Interese largi, pătrunzător, curios, original,	Interese înguste, neinteligent,
imaginativ, deschis noilor experiențe	nehibzuit, superficial

Este, de asemenea foarte dificil de imaginat cum o problemă mentală comună cum ar fi a fobie, ar pute fi integrată în acest sistem. Pare plauzibil ca cineva să fie stabil emoțional, o

trăsătură care este de obicei asociată cu un nivel scăzut de neuroticism, dar în același timp să fie claustrofobic; în anumite circumstanțe greșite, această persoană pare să fie foarte neurotică.

4.2. Tulburări de personalitate

În ce măsură este psihopatologia o manifestare extremă ale dimensiunilor normale ale personalității? Mult timp s-a sugerat că este cazul unor tulburări psihice. Puținele studii genetice care abordează acest domeniu indică o suprapunere genetică între psihopatologie și personalitate. De exemplu, variația genetică a anxietății și depresiei se suprapune în mare măsură neuroticismului.

Decât să cerceteze direct corelația dintre psihopatologie și personalitate, cele mai multe studii genetice în acest domeniu s-au concentrat asupra tulburărilor de personalitate. Spre deosebire de tulburările mentale, tulburările de personalitate reprezintă tulburări de caracter care cauzează stres sau supărare. Oamenii care au tulburări de personalitate le privesc ca parte integrantă din ceea ce sunt ei, din personalitatea lor mai degrabă decât ca o boală care poate fi tratată. De aceea ei nu consideră că au fost cândva sănătoși iar acum sunt bolnavi. Din acest motiv, DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) face distincție între tulburările de personalitate și bolile obișnuite. Această categorie de tulburări (numite Axa II) care include și retardarea mentală, se referă la probleme de lungă durată care au apărut în copilărie. Deși siguranța, valabilitatea sau utilitatea tulburărilor de personalitate au fost puse de mult în discuție, interesul în genetica tulburărilor de personalitate și legăturile lor cu personalitatea normală și psihopatologia abia acum sunt în creștere

DSM-IV admite existența a 10 tipuri de tulburări de personalitate, dar numai patru dintre ele au fost obiectul cercetării genetice: tulburările schizotipale, obsesiv-compulsive, de graniță și antisociale. Cele mai multe studii s-au îndreptat asupra tulburărilor personalității antisociale datorită relației lor cu comportamentul criminal.

4.2.1. Tulburările de personalitate schizotipală

Implică simptome mai puțin intense de schizofrenie, și la fel ca și schizofrenia, sunt ereditare. Se caracterizează prin: anxietate socială, incapacitate de a avea prietenii apropiate, comportament excentric, ciudățeni de limbaj (de exemplu un limbaj în termeni vagi și excesiv de abstract), afectivitatea neadecvată, suspiciozitate, idei ciudate (de exemplu, idei despre telepatie și prezicerea viitorului care nu sunt normale pentru cultura respectivă). Rezultatele unui studiu redus, pe gemeni, indică o influență genetică, relevând o concordanță de 33% pentru gemenii identici și 4% pentru gemenii fraternali.

Studiul genetic al tulburărilor de personalitate schizotipală se concentrează pe relația acestora cu schizofrenia, și a descoperit un exces de tulburări de personalitate schizotipale printre rudele de gradul I ale schizofrenicilor. O sinteză a acestor studii a indicat un risc al tulburărilor de personalitate de 11% pentru rudele de gradul I ale schizofrenicilor și de 2% în familiile control sau de referință. Studii asupra adopției au jucat un rol important în a demonstra că tulburările depersonalitate schizotipale fac parte din spectrul genetic al schizofreniei.

4.2.2. Tulburări de personalitate obsesiv-compulsive

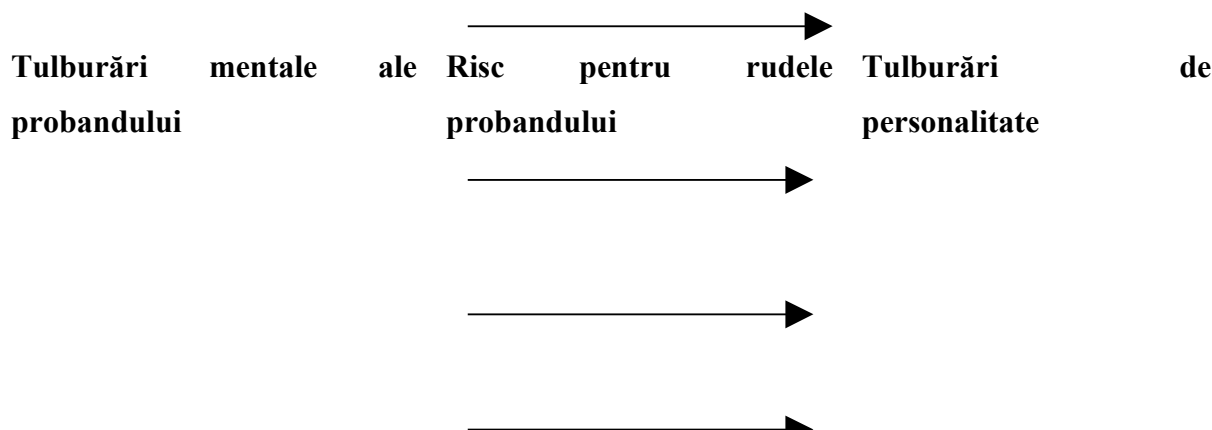
Aceste tulburări par a fi o formă mai blândă de anxietate obsesiv-compulsivă (OCD) și studii familiale oferă un oarecare suport empiric pentru aceasta. Totuși, criteriul de diagnosticare pentru aceste două tulburări psihice este diferit. Simptomele pentru OCD constau într-o secvență de comportamente stranii, pe când tulburarea de personalitate are un caracter mai persistent, implicând o preocupare mai exagerată pentru detalii banale care conduc la dificultăți în luarea deciziilor și realizarea obiectivelor.

Studii familiale indică faptul că trăsăturile obsesionale sunt mai comune (aproximativ 15%) la rudele probandului (a celui afectat) cu tulburarea obsesiv-compulsivă decât în lotul de control (5%). Aceste descoperiri indică faptul că tulburările de personalitate obsesiv-compulsive ar putea face parte din spectrul tulburărilor de anxietate obsesiv-compulsive.

4.2.3. Tulburarea personalității de tip borderline (personalitate de graniță)

Termenul “borderline” a fost folosit în psihiatrie cu două sensuri. Primul descrie simptomele și comportamentele, considerate înrudite genetic cu schizofrenia. Al doilea sens se referă la un tip de tulburări de personalitate: relații instabile, comportament impulsiv dăunător pentru persoană (de exemplu: cheltuieli nesăbuite, jocuri de noroc fără măsură, necontrolate, hoții), dispoziție fluctuantă, mânie fără motiv, amenințări sau tentative de suicid repetate, nesiguranță asupra propriei identități, plictiseală permanentă.

În concluzie, tulburările de personalitate schizotipală, obsesiv-compulsivă sau de graniță par a fi parțial ereditare. Mai mult, tulburările de personalitate sunt înrudite cu psihopatologia. Fig. 4.1. recapitulează riscul tulburărilor de personalitate la rudele de gradul I a lotului martor și a probandului (individul handicapat genetic) diagnosticați cu tulburări mentale.



Risc pentru familiile de referință

	11%	
- cu schizofrenie		Schizotipală
	2%	
-cu dereglări obsesiv-compulsive a tulburărilor de anxietate	15%	Obsesiv-compulsivă
	5%	
	14%	
- cu tulburări depresive majore		De graniță
	5%	

Fig. 4.1. Tulburările de personalitate sunt înrudite cu psihopatologia

Riscul pentru tulburări de personalitate a crescut pentru rudele de gradul I al probandului diagnosticați pentru schizofrenie, tulburări obsesiv-compulsive și depresie majoră.

4.2.4. Tulburări de personalitate antisocială și comportament criminal

Mult mai multe cercetări genetice s-au concentrat asupra tulburărilor de personalitate antisocială decât asupra altor asemenea tulburări. A minți, a fura, a înșela sunt exemple de **comportament antisocial**. Punctul extrem al acestui comportament este indiferența cronică față de ceilalți sau de violare a drepturilor lor. Această lipsă de sentiment este adesea în izbitor contrast cu un farmec personal care-i perimite legături superficiale și pasagere. Căsătoria este adesea marcată de lipsa de preocupare pentru partener și uneori de violență fizică.

Comportamentul impulsiv, cuplat cu absența sentimentului de vinovăție sau a remușcării, este adesea asociat cu repetate încălcări ale legii. Astfel de infracțiuni încep în adolescență cu acte delictive mărunte, minciuni și vandalism; mulți dintre ei comit acte de violență sau de nepăsare grosolană. Comportamentul este accentuat sub influența alcoolului sau a drogurilor.

Acum un secol, când se aprecia că acest comportament provine de la o boală mentală, asemenea indivizi au fost numiți psihopați. Mai târziu au fost numiți sociopați, odată cu afirmarea sociologiei ca știință și cu prezumția că acest comportament este cauzat de condițiile

sociale. Astăzi este recunoscut faptul că unele comportamente antisociale, deși nu toate, sunt datorate unor tulburări psihice care au fost numite tulburări de personalitate antisocială. Criteriul pentru aceste dereglări include o listă de activități ilegale sau antisociale începând de la 15 ani și până la maturitate, cum ar fi: iresponsabilitate, iritabilitate, agresivitate, nebunie și nepăsare pentru adevăr. Deși ASP (personalitate antisocială) se manifestă încă de la vârste fragede, majoritatea delinvenților juvenili și a copiilor cu dereglări comportamentale nu prezintă ASP. Din acest motiv este necesar să se facă distincția între **tulburări comportamentale**, care se limitează la adolescență și comportament antisocial care persistă de-a lungul vieții. Diagnosticat după criteriul DSM-IV, ASP afectează în jur de 1% dintre femei și 4% dintre bărbați, cu vârste între 13 și 30 de ani.

Studiile familiale arată că ASP se transmite în familie, iar un studiu despre adopție a descoperit că transmiterea este determinată mai degrabă de factorii genetici decât de factorii de mediu. Riscul pentru ASP a crescut de 5 ori la bărbații rude de gradul I, indiferent dacă au fost crescuți împreună sau au fost adoptați separat. La femeile cu ASP, riscul a crescut de 10 ori, acest rezultat sugerând că pentru a fi afectate de această disproporție în comparație cu bărbații, femeile trebuie să aibă influență genetică mai mare. Deși până în prezent nu este disponibil nici un studiu ASP la gemeni un chestionar de personalitate care apreciază simptomele comportamentului antisocial a realizat corelații medii de 50% pentru gemenii identici și 22% pentru cei fraternali, în cadrul a trei studii pe subiecți neselectați. Un mic studiu asupra gemenilor monoziгоți crescuți departe unul de celălalt a găsit de asemenea dovezi în ceea ce privește influența genetică la sindromul ASP și totodată, la aceeași scală cu un alt studiu despre adopție.

Un studiu recent vizând un număr de peste 300 de perechi de bărbați gemeni adulți a găsit aceleași simptome pentru ASP ca și un raport retrospectiv din adolescența acestora. Pentru simptomele ASP ale adulților au fost obținute rezultate similare cu cele obținute de alte studii asemănătoare (corelațiile obținute au fost 47% pentru gemenii identici și 27% pentru gemenii fraternali). La studiul din adolescență, rezultatele la ASP au fost similare cu cele care privesc tulburările comportamentale (39% pentru gemenii identici și 33% pentru cei fraternali), demonstrând astfel atât o influență genetică redusă și una substanțială a factorilor de mediu comuni. Analizele privind corelațiile dintre vârste diferite ale gemenilor, au indicat faptul că atât factorii genetici cât și factorii comuni de mediu au contribuit la realizarea corelației de aproximativ 40% între simptomul ASP în adolescență și cel la maturitate. Este general acceptat faptul că de la adolescență la maturitate, în cazul simptomelor ASP influența factorilor genetici crește în timp ce cea a factorilor de mediu scade (fig. 4.2.).

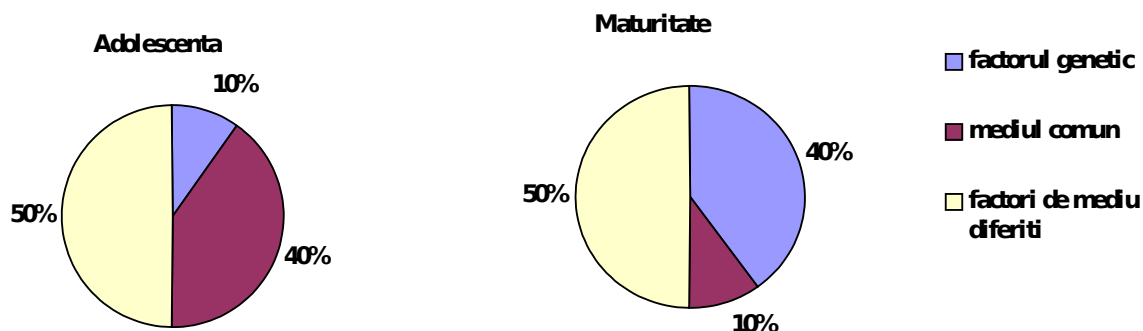


Fig. 4.2. Cauza simptomelor antisociale se modifică de la adolescență la maturitate, factorii genetici devenind mai importanți (Lyons și colab.,1995).

ASP relevă relații genetice interesante și cu alte tulburări în familiile cu antecedente ASP, bărbații sunt supuși unui risc mai mare pentru ASP și abuz de droguri, în timp ce femeile au de cele mai multe ori, tulburări somatice.

De un interes particular este relația dintre ASP și comportamentul criminal. De exemplu, două studii despre adopție cu părinți biologici având dosar criminal, relevă un grad mai înalt de ASP la copiii lor, sugerând astfel că factorii genetici contribuie la relația dintre ASP și comportamentul criminal. Cea mai mare parte a cercetărilor genetice efectuate în acest sens s-au concentrat mai mult asupra comportamentului criminal decât asupra ASP, deoarece crima poate fi evaluată obiectiv utilizând dosarele penale. Cu toate acestea, comportamentul criminal, având de altfel propria importanță, este asociat doar în parte cu ASP. Aproximativ 40% dintre criminalii bărbați și 8% dintre femei pot fi de asemenea diagnosticați și cu ASP. În mod evident, încălcarea legii nu poate fi egalată psihopatologic (Rutter,1996).

Cel mai bun studiu de comportament criminal al gemenilor a cuprins bărbații născuți în insulele daneze între 1881 și 1910. Dovada influenței factorilor genetici la condamnările pentru săvârșirea unor crime a fost descoperită la peste 1000 perechi de gemeni, cu un rezultat general de 51% la gemenii identici și 30% la cei fraternali. În studiile asupra criminalității a 13 gemeni adulți, cei identici sunt consecvent mai similari decât cei fraternali. Concordanța medie la gemenii identici și fraternali este de 52% respectiv 21%.

Un studiu recent din S.U.A. privind afirmațiile personale despre arest și comportament criminal, a implicat peste 3000 de perechi de gemeni bărbați, din care ambii frați au luptat în războiul din Vietnam. Factorii genetici au contribuit la aceste afirmații personale despre arest și

comportament criminal. Cu toate acestea, la vârsta sub 15 ani influența genetică s-a dovedit a fi neglijabilă dar nu și mai târziu.

Studiile de adopție sunt consistente în ceea ce privește ipoteza unor influențe genetice semnificative asupra comportamentului criminal, cu toate că ele subliniază mai puține influențe genetice decât studiile despre gemeni. S-a emis ipoteza că studiile despre gemeni supraestimează efectele factorilor genetici, pentru că gemenii identici au șanse mai mari să fie parteneri la o crimă. Studiile despre adopții include atât metode asupra celui adoptat cât și cel asupra familiei acestuia. Unul din cele mai bune studii au fost asupra celui adoptat începând cu peste 14.000 de adopții din Danemarca între anii 1924 și 1947. Folosindu-se de condamnările tribunalului ca și indici ai comportamentului criminal, cercetătorii au descoperit dovezi pentru influență genetică și pentru interacțiunea genotip-mediu. Dintre cei adoptați au fost expuși unui risc mai mare de comportament criminal, cei a căror părinți fuseseră condamnați pentru crime, ceea ce demonstrează implicarea factorilor genetici. Spre deosebire de studiul despre gemeni descris anterior, acest studiu a găsit influențe genetice pentru crimele care implică proprietatea, dar nu și pentru cele care implică violența. A fost descoperită de asemenea și interacțiunea genotip-mediu. Părinții adoptivi cu condamnări pentru crimă, nu și-au influențat fii adoptivi decât dacă și părinții biologici ai acestora aveau astfel de condamnări. Cu alte cuvinte, cea mai mare rată a comportamentului criminal a fost găsită la copiii adoptați care aveau ambii părinți atât cei biologici cât și cei adoptivi cu dosare penale.

Un studiu despre adopție suedez, vizând familia celui adoptat a găsit dovezi similare în ceea ce privește interacțiunea genotip-mediu precum și interacțiuni interesante legate de abuzul de alcool, care la rândul său crește probabilitatea crimelor violente. Atunci când crimele celor adoptați nu include abuz al consumului de alcool, tatăl lor natural se dovedește a fi predispus la un risc crescut pentru crime nonviolente. Din contră, atunci când crimele celor adoptați presupuneau și abuz de alcool, tatăl lor natural se dovedea a nu fi predispus la crime. Acestea dovedesc că factorii genetici contribuie la comportamentul criminal dar nu la acele crime legate de abuzul de alcool care în general sunt crime mai violente.

4.3. Identificarea genelor

Recent a fost raportată o asociere dintre un marker ADN și personalitate, un semn al progreselor ce vor urma. În două studii separate, un marker ADN pentru gena unui neuroreceptor (receptorul dopaminei D-4, DRD4) s-a relatat ca fiind asociat cu trăsătură de personalitate, interesul pentru noutate, într-un eșantion neselectat (Benjamin și colab.,1996;

Ebstein și colab.,1995). ADN-ul marker este constituit din 7 alele care implică 2, 3, 4, 5, 6, 7 sau 8 repetiții a unei secvențe de 48 perechi de baze azotate.

În ambele studii, indivizii cu alele DRD4 mai lungi (6-8 repetiții) aveau în mod semnificativ rezultate mai elevate în ceea ce privește căutarea noutăților decât indivizii cu alelele mai scurte (2-5 repetiții).

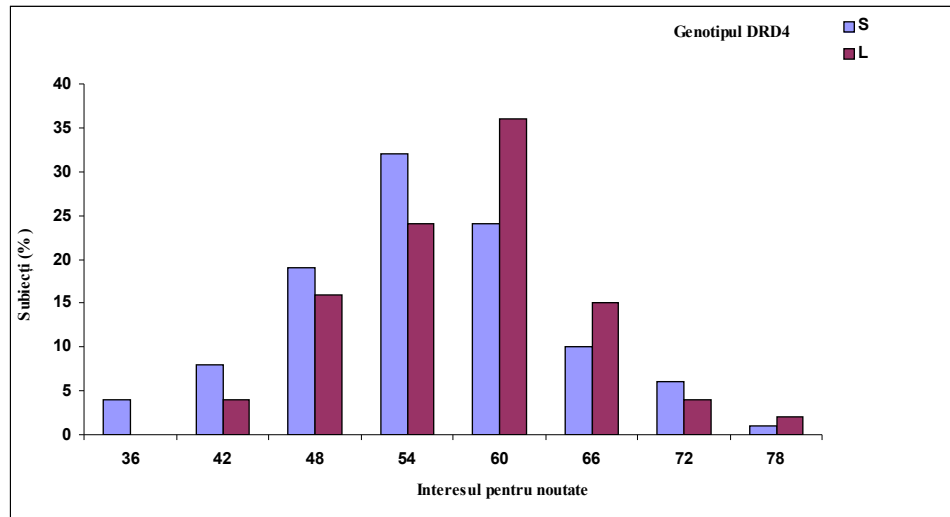


Fig. 4.3. Alelele mai lungi pentru gena DRD4 sunt asociate cu o creștere a interesului pentru noutate. Alelele scurte s-au notat cu S iar cele lungi cu L.

Această asociere a fost de asemenea găsită în cadrul familiei, rezultat care indică că asocierea nu se datorează diferențelor etnice. Adică, în cadrul aceleiași familii indivizii cu alelele DRD4 mai lungi aveau această trăsătură cu un scor semnificativ mai mare decât frații lor cu alelele DRD4 mai scurte. Fig. 4.3. arată distribuția rezultatelor trăsăturii, interesul pentru noutate, pentru indivizii cu alelele DRD4 scurte. Scorurile care se suprapun arată că efectul este unic, ceea ce explică aproximativ 4% variația la această trăsătură.

Studii ale gemenilor pentru orientarea sexuală a relevat o anumită influență genetică. Două studii de linkaj au raportat o înlănțuire între markeri de pe cromozomul X și homosexualitate.

Relatări timpurii a asociației dintre bărbații XYY și violență s-au potolit, deși pare că manifestă o creștere în hiperactivitate și probleme de conduită. Într-un studiu privind patru generații a unei familii olandeze, o deficiență a unei gene de pe cromozomul X ce codifică pentru o enzimă (monoaminoxidaza A) implicată în descompunerea mai multor neurotransmițători a fost asociată la bărbați cu agresiune impulsivă și retardare mentală de graniță

Sunt disponibile metode mult mai eficiente pentru identificarea locilor trăsăturilor cantitative pentru personalitate la animale (Plomin și Saudino, 1994). De exemplu, s-au găsit mai mulți loci pentru frică la șoareci, evaluată în câmp deschis.

4.4. Originea tulburărilor de personalitate

Dezvoltarea modelelor mai noi de moștenire efectuate pe calculator a făcut posibilă obținerea unei viziuni asupra originii TP (a tulburărilor de personalitate) analizând date ale gemenilor identici și fraternali neseparați la naștere. Chiar dacă asemenea gemeni cresc împreună și ca atare împart atât gene cât și mediul, acești factori pot fi totuși separați matematic. Acest lucru este posibil datorită cunoștințelor adunate din studii făcute în trecut pe gemeni care au fost separați fizic la naștere. Un studiu recent a măsurat similaritățile rezultatelor la testele de personalitate a 90 de perechi de gemeni identici și 85 perechi de gemeni fraternali, folosind un test numit Evaluarea Dimensională a Patologiei Personalității (tabelul 4.1.). Acest test este destul de încurcat din moment ce cere fiecărui individ să răspundă la 290 de întrebări care, împreună caracterizează 18 tipuri diferite de personalitate patologică; aceste personalități patologice sunt legate de TP-urile descrise mai sus. Câteva descoperiri interesante au reieșit din acest studiu. Pentru prima dată s-a aflat că bărbații aveau nivele consistent mai mari la câteva patologii de personalitate decât femeile (mai ales bărbații aveau scoruri mai mari pentru cruzime, narcisism, probleme comportamentale, pasivitate, căutări de stimuli și autovătămare). În final și probabil cel mai puțin surprinzător, gemenii identici aveau tendința să fie mult mai asemănători decât cei fraternali. Acest lucru sugerează că toate aceste patologii ale personalității au originea cel puțin parțial în gene.

Potrivit modelului computerizat, genele singure au fost responsabile pentru aproape 44% din toate patologiile personalității identificate. Deși acest număr are o marjă de eroare destul de mare, dat fiind că este estimată folosind un model complex de calculator, este pe aceeași linie cu estimările anterioare ale impactului genelor asupra personalității.

Tabelul 4.1.

Privind similaritățile gemenilor în patologia personalității.

Patologia personalității (cu o scurtă descriere)	Corelația gemenilor		Heritabilitat ea
	Identici		
	Fraternali		
Percepții distorsionate (psihoză de stres)	82%	39%	41%
Narcisism (căutare de atenție, nevoie de	64%	12%	64%

aprobare)			
Duritate (lipsa empatiei, sadism)	63%	29%	56%
Probleme de identitate (autodispreț,	60%	26%	59%
pesimism)			
Căutare de stimuli (necugetat, impulsiv)	59%	33%	50%
Pasivitate (lipsă de organizare)	58%	27%	55%
Evitare socială (îndemânare/abilitate	57%	26%	57%
socială slabă, timiditate)			
Emoții restrânse (nesocial/închis)	51%	25%	47%
Respingere (judecător rigid, dominator)	49%	22%	45%
Suspiciune/bănuitor (neîncredere pentru	49%	25%	48%
motivele altora)			
Instabilitate emoțională (mânios,	48%	13%	49%
iritabilitate)			
Probleme intime (inhibat, sexualitate	40%	0%	38%
scăzută)			

Similaritatea dintre gemenii identici și fraternali este prezentată pentru unele elemente ale patologiei personalității; fiecare trăsătură din listă este mult mai comună la gemenii identici. Similaritatea este identică de valoarea corelației gemenilor; 100% corelație înseamnă că gemenii sunt identici pe când 0% indică lipsa unei similarități.

Două treimi din cele 18 patologii ale personalității examinate au avut o ereditate estimată între 40% și 60%, date consistente cu estimări ale eredității trăsăturilor normale ale personalității. Acest lucru este interesant pentru că arată că TP sunt doar extreme ale gamei normale de variație într-o trăsătură de personalitate.

Patologia personalității cel mai mult legată de gene a fost **narcisismul**, nevoia de adulare constantă și aprobare, care de multe ori motivează comportamentul căutării de atenție și o manieră grandioasă cât și printr-o activitate imaginativă privind succese nelimitate, putere și strălucire intelectuală. Ei pretind atenție din partea celorlalți, dar acordă, în schimb, puțină căldură. Îi exploatează pe ceilalți, cer favoruri pe care ei însă nu le oferă. Cei mai mulți din acest tip pot fi clasificați având tulburări a personalității de tip histrionic (isteric) și alții par să se încadreze în grupul personalităților antisociale. Formele intermediare sunt inevitabile într-o schemă de clasificare a personalității.

Poate în mod surprinzător, problemele de identitate care include simțăminte cronice de nulitate/deșărtăciune, autodispreț și pesimism au fost calculate ca fiind 60% ereditare.

Tulburarea personalității de tip evitant (evitare socială, personalitate evitantă, anxioasă), sunt oameni tot timpul anxioși. Ei sunt stânjeniți în societate, temându-se de critici sau dezaprobare. Prezintă o frică socială sau timiditate, combinată cu o nevoie mică de asociere. Ca

rezultat, ei au puțini prieteni apropiați și evită obligațiile sociale. Au o frică de suferință interpersonală și des, o îndemânare socială defectivă; a fost găsită ca fiind 57% ereditară.

Global, mediul a fost responsabil pentru explicarea unei medii de 56% din toate patologiile personalității la gemenii identici. Mediul a jucat un rol relativ minor în explicarea narcisismului, problemelor de identitate, evitării sociale, durității și pasivității. Rolul scăzut al mediului în crearea acestor maladii poate însemna că ele ar fi greu de tratat doar prin consultații sau psihanalize. Pe de altă parte, mediul a jucat un rol major în crearea insecurității, problemelor intime, supunerii, constrângerii și a comportamentului autovătămător. De fapt, mediul a fost găsit să explice toate problemele de comportament la gemeni, incluzând comportamentul juvenil, antisocial, violența interpersonală, comportamentul vicios și eșecul adoptării normelor sociale. Tocmai de aceea aceste condiții sunt considerate mult mai probabile de succes sub terapie din moment ce genele joacă un rol mult mai mic în exprimarea acestor patologii de personalitate.

4.5. Moștenirea tulburărilor de a învăța

Deși, tulburările de a învăța sunt destul de deosebite față de tulburările de personalitate, ele vor fi discutate aici pentru că sunt primele ce se manifestă ca o tulburare de personalitate ce deranjează orele de clasă. Cea mai familiară tulburare de învățare este tulburarea **deficitului de atenție** (ADD) care apare cu sau fără **hiperactivitate** (ADHD).

Copilul cu ADD este neliniștit, neatent, impulsiv și ușor de a-l distra așa că această tulburare poate cauza probleme de învățare pentru copil și probleme de disciplină pentru întreaga clasă. Așa cum s-a discutat în capitolul anterior, ADD este legat de maniaco-depresie și este știut că este puternic familial. Un studiu a găsit că 1/3 din copiii cu ADD aveau și un alt tip de tulburare emoțională, cu depresie clinică și depresie maniacală. Acest fapt este o descoperire uimitoare pentru că imaginea clinică curentă a ADD-ului nu include simptome ale tulburărilor de dispoziție. Rudele copiilor cu ADD sunt un risc de 5 ori mai mare de a dezvolta maniaco-depresie decât cei normali. Acest rezultat sugerează că poate fi o predispoziție genetică pentru ADD și maniaco-depresie și că ADD ar putea fi o manifestare timpurie a unei tulburări emoționale.

4.6. Genele și personalitatea

Dovada cu privire la baza ereditară a personalității este în acest moment mai slabă decât dovada cu privire la o bază ereditară fie pentru inteligență fie pentru boli mentale. Aceasta se datorează faptului că atât inteligența cât și tulburările mentale, sunt mai ușor de definit, mai

ușor de măsurat în mod obiectiv și de aceea mai ușor de studiat decât personalitatea. Se pare că sistemul prezent de definire a personalității, pe baza a doar 5 determinanți cheie, este prea nefinisat pentru a prinde nuanțele personalității manifestate de mai toți oamenii. Aceasta ar însemna că inteligența noastră cu privire la personalitate este probabil inadecvată. Oricum acest fapt nu reprezintă un argument împotriva studierii personalității sau a încercării de generalizare din ceea ce știm.

Studii asupra gemenilor identici crescuți separat ne-au arătat că variabilele personalității sunt aproape pe jumătate ereditare și jumătate mijlocite de mediu. În mod surprinzător, gemenii identici crescuți împreună nu sunt mai similari în personalitate decât gemenii identici crescuți separat, fapt care sugerează clar că genele găsesc o modalitate să se afirme. Cum funcționează de fapt genele pentru a modela personalitatea încă nu se cunoaște, dar trebuie ținut minte că personalitatea nu este mai mare decât suma părților ei; așa cum învățarea și memoria vor fi în final explicate la un nivel celular sau subcelular, așa va fi și personalitatea înțeleasă ca un rezultat al dialogului dintre celulele nervoase. Din acest punct de vedere reduționist personalitatea este văzută ca un fel de medie de greutate a tuturor interacțiunilor posibile dintre celulele nervoase. Unele dintre aceste interacțiuni vor fi mai mult probabile pentru o persoană, care ar putea explica predispoziția unuia spre extroversiune sau tendința altuia spre timiditate. Cu alte cuvinte, ceea ce cauzează ca o persoană să fie extrovertită decât să fie timidă poate fi un fel de subiectivism molecular format în sinapsele dintre anumite celule nervoase.

Această viziune ne face mult mai ușoară imaginea felului în care genele joacă un rol în personalitate, din moment ce ele pot acționa prin construirea tendinței moleculare în primul rând. Toate acestea sunt extrem de speculative, bineînțeles în mod cert, personalitatea nu se poate încă explica la nivel celular. Dar nu ne putem imagina personalitatea ca ceva inefabil, prea complex, sau prea sacru pentru a nu fi studiat. Cunoscând rolul genelor în sprinjinul creării personalității, este un pas important către dobândirea unei înțelegeri mai complete a temeliei umanității.

GLOSAR

Alele – forme alternative a unei gene într-un locus pe cromozomii omologi ce controlează realizarea aceluiași caracter fenotipic (A_1 și A_2).

Alele multiple – existența a mai mult de două alele pentru același locus într-o populație.

Amniocenteză – metodă prin care în săptămânile 16-17 ale dezvoltării embrionare se recoltează lichid amniotic necesar efectuării analizelor citogenetice și biochimice pentru efectuarea diagnosticului prenatal.

Amprentă genomică – manifestare prin care o alelă de la un locus dat este exprimată diferit în funcție de sexul părintelui care o transmite.

Aneuploidie – genotip anormal în care numărul cromozomilor nu este egal cu cel din setul diploid, putând fi: $2n-1$, $2n+1$, $2n+2$, $2n+3$, etc.

Anomalie congenitală – caracter anormal, patologic, prezent la naștere și care poate avea etiologie genetică, mezologică (teratogenă) sau combinată.

Anomalii cromozomiale – modificări numerice și structurale ale cromozomilor.

Autozomi – orice cromozom în afara cromozomilor de sex. Omul are 22 perechi de autozomi.

Baze azotate – componente ale acizilor nucleici: A = adenina, T = timina, U = uracil, G = guanina, C = citozina.

Biblioteca genomică – colecția de clone moleculare ale ADN_c corespunzător fiecărei secvențe de ADN genomic.

Căsătorii asortate – căsătorie între cei ce se aseamănă și nu-i făcută “la întâmplare”. Pot fi negative (contrastele atrag) dar în mod obișnuit sunt pozitive.

Căsătorie consangvină – căsătoria a două persoane care au unul sau mai mulți descendenți comuni.

Centimorgan (cM) – unitate de măsură a distanței dintre gene pe un cromozom. Doi loci sunt separați de 1 cM dacă există o șansă de 1% recombinare datorată crossing over-ului.

La oameni, 1 cM corespunde aproximativ la 1 milion perechi de baze azotate.

Clonă – grup de celule care rezultă prin diviziunea unei singure celule și au aceeași constituție genetică.

Codon – o secvență de trei nucleotide (triplet) din ADN sau ARN ce poziționează un aminoacid în lanțul polipeptidic.

Codominanță – exprimarea fenotipică a ambelor alele în stare heterozigotă.

Concordanță – exprimarea unei trăsături la gemenii identici sau fraternali. Dacă numai unul dintre gemeni are trăsătura, se spune că ei sunt discordanți.

Corelație – un index al cuantificării gradului de asemănare, care se situează între valorile 0.0 care indică lipsa similitudinii la 1.0 ce indică o asemănare perfectă.

Corpuscul Barr (cromatină sexuală X) – condensarea și inactivarea genetică, în interfază, a unuia din cei doi cromozomi X ai femeii.

Crossing over (recombinare genetică) – schimb de material genetic între cromozomii omologi în timpul meiozei.

Cutia TATA (cutia Hogness) – secvență de 7 nucleotide din structura promotorului, aflată la o distanță de 30 pb în amonte de codonul AUG. Are rol în fixarea ADN-polimerazei II.

Deleție – mutație cromozomială structurală prin care se pierde un fragment cromozomial format din una sau mai multe gene.

Dogma centrală a geneticii – informația genetică este în mod obișnuit transmisă de la ADN la ARN și apoi la proteine.

Dominant – o trăsătură care-i exprimată în indivizii care sunt heterozigoți pentru o anumită genă.

Ecogenetica – ramură a geneticii ce studiază susceptibilitatea genetică la acțiunea agenților fizici, chimici și infecțioși din mediu.

Echilibrul Hardy-Weinberg – menținerea constantă a frecvenței alelelor și a genotipurilor generație după generație într-o populație, în absența forțelor cum ar fi selecția naturală care modifică aceste frecvențe. Dacă cele două alele ale unui locus sunt în echilibrul Hardy-Weinberg, frecvența genotipurilor este de $p^2+2pq+q^2$, unde p și q sunt frecvențele celor două alele.

Epistazie – interacțiune nonaditivă dintre genele diferiților loci. Efectul unei gene depinde de o altă genă. În raportul dominantă-recesivitate este vorba de o supresie (inhibiție) genică intra-alelică, pe când în epistazie este vorba de represie genică inter-alelică sau mai exact intergenică.

Eugenia – știință ce promovează ameliorarea calitativă a eredității unor specii sau rase.

Exon – secvență informațională a ADN transcrisă în ARN_m matur și translată în proteină.

Exonucleaze – enzime ce clivează catenele de ADN sau ARN la nivelul unor situsuri specifice.

Expansiune – creșterea numărului de repetări a unui codon în diferite boli genetice cum ar fi repetarea codonului CGG în cazul sindromului X-fragil și care crește în numărul de repetări de-a lungul mai multor generații.

Expresivitate – variația expresiei în severitate a unei anumite gene. Un efect genetic singular poate determina manifestări variabile la diferiți indivizi.

Favism – criză hemolitică în deficiența G-6-P-D determinată de consumul de bob (Vicia faba).

Fenotip – reprezintă caracteristicile observable și cuantificabile controlate de o genă și determinat de interacțiunea genotip-mediu.

Fitness (fitness biologic) – numărul de descendenți care ajung la vârsta reproducerii. Fitness-ul reprezintă unitatea (ori 100%) dacă numărul descendenților este doi indivizi.

Genă – fragment din macromolecula de ADN ce ocupă un locus specific în cromozom și codifică sinteza unei catene polipeptidice. Sunt incluse și secvențele ADN ce reglează transcripția cât și tipurile de ARN și histone.

Genom – totalitatea genelor dintr-un set haploid de cromozomi. Genomul uman conține aproximativ 3 miliarde pb ADN.

Genotip – constituția genetică a unei persoane sau structura genetică a unui locus.

Haploid – starea în care celula conține un singur set de cromozomi, așa cum este normal să fie în gameți (spermatozoizi, ovule).

Hemizigot – existența unui singur set de gene X-linkate la sexul masculin.

Heritabilitatea – proporția diferențelor fenotipice dintre indivizi care pot fi atribuite diferențelor genetice într-o anumită populație. Heritabilitatea în sens larg implică toate sursele aditive și nonaditive a varianței genetice, în timp ce heritabilitatea în sens îngust este limitată la varianța genetică aditivă.

Heterozigot (purător) – persoană ce posedă două alele diferite pe același locus de pe cromozomii omologi.

Homozigot – genotip ce reunește alele identice într-un locus dat de pe ambii cromozomi omologi.

Incest – căsătorie între rudele de gradul I (părinți-copii, frate-soră).

Introni- secvențe ADN din gene care sunt transcrise în pre-ARN_m dar îndepărtați din ARN_m-matur, înainte de procesul de translație.

Kilobază (Kb) – unitate de lungime formată din 1000 pb ADN sau ARN.

Ligază – enzimă care unește moleculele de ADN.

Locus (plural = loci) – locul, amplasamentul pe care îl ocupă o anumită genă pe un cromozom.

Lyonizare – procesul de inactivare randomizată, în interfază a unuia din cei doi cromozomi X ai femeii.

Malformație – defect structural primar al unui organ sau a unei părți dintr-un organ rezultat al dezvoltării anormale

Markeri ADN – un polimorfism al ADN-ului însăși cum ar fi polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) și polimorfismul secvențelor simple repetate (SSR) ca de exemplu repetarea secvenței CA de 14 ori, de 15 ori sau de 16 ori existând astfel 3 alele pentru un anumit SSR.

Megabază – unitate de lungime formată din 1 milion perechi de baze.

Mutație – modificarea ereditară în secvențele de baze ale ADN. Mutațiile gameților sunt ereditare, cele a celulelor somatice nu sunt ereditare.

Mutagen – agent ecologic ce determină o creștere semnificativă a ratei mutațiilor.

Mutație punctiformă – modificarea unei singure perechi de nucleotide din structura unei gene.

Panmixie – căsătorie nederijată, “la întâmplare”.

Penetrația genei – proporția din totalul persoanelor heterozigote pentru o genă dominantă care exprimă caracterul determinat de această genă.

Pleiotropie – genă care determină efecte fenotipice multiple.

Polimorfism – un locus cu două sau mai multe alele. Din latină pentru “forme multiple”.

Proband – cazul index de la care începe ancheta familială.

Promotor – secvență de ADN ce include: secvența consens (GGGCGGG), cutia TATA și cutia CAT. Este format din 100-300 pb localizate în regiunea 5' în fața secvențelor codificatoare din majoritatea genelor structurale și controlează expresia genică.

QTL (loci ai trăsăturilor cantitative) – gene cu efecte variabile într-un sistem de gene multiple care contribuie la variații cantitative continue în fenotip.

Recesiv – caracter care se exprimă fenotipic numai dacă genele ce îl controlează se află în stare homozigotă.

Recombinare – în timpul diviziunii meiotice, cromozomii omologi schimbă segmente cromatidice în procesul numit crossing over.

Revers-transcriptaza – enzimă ce catalizează sinteza ADN_c de pe matriță ARN_m.

Screening – identificarea în populație a persoanelor cu o anumită maladie genetică sau a vectorilor (purtătorilor).

Segregare – separarea în timpul meiozei a perechilor de cromozomi, în așa fel încât fiecare gamet să conțină o singură genă dintr-un cuplu de gene alele.

Sindrom – un complex de simptome a unei anumite tulburări.

Splicing – eliminarea intronilor și legarea exonilor din ARN_m-precursor și formarea ARN_m-matur.

Telomer – extremitățile brațului cromozomial.

Teratogen – un agent ce cauzează, în timpul dezvoltării embrionare și fetale, anomalii congenitale.

Terminator – secvență de nucleotide din ADN ce codifică sfârșitul transcripției și translației ARN_m.

Vector – un plasmid, fag sau cosmid în care este inserată o secvență de ADN pentru a fi clonată.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Anderson, L.T., Ernst, M. (1994). Self-injury in Lesch-Nyhan disease. *J.Autism Develop.Disord.*, **24**, 67-81
- Barondes, S. (1992). Molecular and Mental Illness. Sci.Am.Librarz. New-York.
- Benga, G. (1985). Biologie Celulară și Moleculară. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.
- Bouchard, T.J. (1996). Genetics and Evolution: Implications for Personality Theories. in: Measurea of the Five Factor Model and Psychological Type. (Newman, J. ed.). Geinesville, Florida.
- Bouchard, T.J. (1998). Genetic and environmental influences on inteligență and special mental abilities. *Hum.Biol.*, **70**, 257-279.
- Brooks, A., Fulker, D.W., Defries, J.C. (1990). Reading performance and general cognitive ability. *Pers.Indiv.Differ.*, **11**, 141-146.
- Buss, A.H., In, R. (1984). Temperament: Early Developing Personality Traits. Hillsdale, N-J. Erlbaum. New-York.
- Cardon, L.R., Fulker, D.W. (1993). Genetics of Specific Cognitive Abilities. in: Nature, Nurture and Psychology (Plomin, R., McClearn, G.E., eds.). Washington, D.C. American Psychological Association. New-York.
- Cardon, L.R., Smith, S.D., Fulker, D.W., Kimberling, W.J., Pennington, B.F., DeFries, J.C. (1994). Quantitative trait locus for reading disability on chromosome 6. *Science*, **266**, 276-279.
- Chita, O., Rogos, I. (1998). Ghid de Citogenetică Umană. Ed. Scrisul Românesc, Craiova.
- Coprean, D. (1998). Genetică Medicală. Ed. Risoprint, Cluj-Napoca.
- Corder, E.H., Saunders, A.M., Strittmatter, W.J., Shmechel, D.E., Gaskell, P.C., Small, G.W., Roses, A.D., Haines, J.L., Pericak-Vance, M.A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, **261**, 921-923.
- Covic, M. (1981). Biologie și Genetică Medicală. Ed. Didactică și Pedagogică, București.

- Davies, K.E., Read, A.P. (1990). *Molecular Basis of Inherited Disease*. IRL Press, Oxford.
- Dawkins, R. (1995). *Un râu pornit din Eden. Codul genetic, computerul și evoluția speciilor*. Ed. Humanitas, București.
- Dăbală, I. (1997). Concepte fundamentale în genetica comportamentală. *Anal. Univ. "D.Cantemir" (Târgu-Mureș), Secț.Psihol.*, **1**,46-52.
- Dăbală, I. (1998). Influența genetică asupra comportamentului în cazul anomaliilor cromozomilor de sex. *Anal.Univ. "D.Cantemir" (Târgu-Mureș)*.
- Emery, A.E.H., Mueller, R.F. (1992). *Elements of Medical Genetics*. Second edit. Churchill Livingstone, Edinburg.
- Feskens, E.J.M., Havekes, L.M., Kalmijn, S., de Knijff, P., Launer, L.J., Kromhout, D. (1994). Apolipoprotein e⁴ allele and cognitive decline in elderly men. *Brit.Med.J.*, **309**,1202-1206.
- Gavrilă, L., Dăbală, I. (1975). *Genetica Diviziunii Celulare*. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.
- Gavrilă, L., Dăbală, I. (1981). *Descifrând Tainele Eredității*. vol. I și II. Ed. Dacia, Cluj-Napoca.
- Gavrilă, L. (1986). *Genetica: Principii de Ereditate*. vol. I și II. Univ. București.
- Larmat, J. (1977). *Genetica Inteligenței*. Ed. Științifică și Enciclopedică, București.
- Maximilian, C. (1982). *Genetica Umană*. Ed. Științifică și Enciclopedică, București.
- Maximilian, C., Droghia, R., Belengeanu, V. (1994). *Diagnosticul Prenatal. Probleme Actuale în Pediatrie*. Ed. Inedit, Tulcea.
- McKusick, V.A. (1994). *Mendelian Inheritance in Man*. 11-th Edition. John Hopkins Univ. Press, Baltimore.
- Negreț, I. (1980). *Psihologie Genetică și Educație*. Ed. Științifică și Enciclopedică, București.
- Passarge, E. (1995). *Color Atlas of Genetics*. Thieme Medical Publishers Inc., New-York.
- Plomin, R., McClearn, G.E. (1993). *Nature, Nurture and Psychology*. American Psychological Association, Washington, D.C.,
- Plomin, R., DeFries, J.C., McClearn, G.E. (1980). *Behavioral Genetics. A primer*. W.H. Freeman Comp., New-York.
- Plomin, R. (1993). Nature and nurture: Perspective and prospective. in: *Nature, nurture and psychology* (Plomin, R., McClearn, G.E., eds.). Washington, D.C.:American Psychological Association. Pp.459-485.
- Plomin, R. (1995). Genetics and children's experiences in the family. *J.Child Psychol.Psychiatry.*, **36**,33-68.

- Rowe, D.C. (1994). The limits of family influence: Genes, experience and behavior. New-York, Guilford.
- Rutter, M. (1996). Autism research: Prospects and priorities. *J. Autism Develop. Disord.*, **26**, 257-275.
- Rutter, M., Giller, H. (1983). Juvenile delinquency: Trends and perspectives. Harmondsworth, U.K.: Penguin.
- Strickberger, M.W. (1976). Genetics. Second edit. MacMillan Publishing Co., Inc., New-York.
- Suzuki, D.T., Griffiths, A.F. (1976). An Introduction to Genetic Analysis. W.H. Freeman Comp., San Francisco.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Eisen, S.A., True, W.T., Goldberg, J., Henderson, W. (1992). A twin study of drug exposure and initiation of use. *Behav. Genet.*, **22**, 756.
- Vandenberg, S.G. (1972). Assortative mating or who marries whom? *Behav. Genet.*, **2**, 127-157.
- Vernon, P.A. (1993). Biological approaches to the study of human intelligence. Norwood, N.J.: Ablex.
- Wilson, E.O. (1975). Sociobiology: The new synthesis. Cambridge, MA: Belknap Press.